

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivana Vručina

**Nove spoznaje metaboličkih rizika u
žena sa sindromom policističnih
jajnika**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2015.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Ivana Vručina

**Nove spoznaje metaboličkih rizika u žena
sa sindromom policističnih jajnika**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Marine Šprem-Goldštajn i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

POPIS KRATICA:

17-OHP - 17 hidroksiprogesteron

3- β -HSD - 3- β -hidroksisteroid dehidrogenaza

ACTH - adrenokortikotropni hormon

ADMA - asimetrični dimetilarginin

AES - Androgen Excess Society

AH - arterijska hipertenzija

BMI - indeks tjelesne mase (body mass index)

CAH - kongenitalna adrenalna hiperplazija (congenital adrenal hyperplasia)

c-AMP - ciklički adenzin monofosfat

CRH - kortikotropin oslobađajući hormon

CRP - C-reaktivni protein

DHEAS - dehidroepiandrosteron-sulfat

DMT2 - dijabetes melitus tip 2

FAH - primarni funkcionalni adrenalni hiperandrogenizam

FAI - indeks slobodnih androgena (free androgen index)

FOH - funkcionalni ovarijski hiperandrogenizam

FSH - folikulostimulirajući hormon

GLUT-4 - glucose transporter type 4

GnRH - gonadotropin oslobađajući hormon

Grb2 - growth factor receptor-bound protein 2

GSK - glycogen synthase kinase

HDL - high-density lipoprotein

HHAA - hipotalamičko-hipofizno-adrenalna os (hypothalamus-hypophysis-adrenal axis)

HHOA - hipotalamičko-hipofizno-ovarijska os (hypothalamus-hypophysis-ovary axis)

HI - hiperinzulinizam

IGF-1 - inzulinu sličan hormon rasta (insulin-like growth factor 1)

IGFBP-1 - insulin-like growth factor-1 binding protein

IL - interleukin

INSR - inzulinski receptor

IR - inzulinska rezistencija

IRS - insulin receptor substrate

LDL - low density lipoprotein

LDL-C - low-density lipoprotein cholesterol

LH - luteinizirajući hormon

MAPK - mitogen-activated protein kinase

mTOR - mammalian target of rapamycin

NADPH - nikotinamid adenin dinukleotid fosfat

NcK - non-catalytic region of tyrosine kinase adaptor protein

NIH - National Institutes of Health

OHK - oralna hormonska kontracepcija

PCOS - sindrom policističnih jajnika

PI3K - phosphatidylinositol-3-kinases

PKA - protein kinaza A

SHBG - globulin što veže spolne hormone (sex hormone-binding globulin)

SOS - 'Son of Sevenless' protein

StAR - protein regulator steroidogeneze (acute steroidogenic regulatory protein)

TNF - tumor necrosis factor

VNTR - variable number tandem repeat

WHR - omjer opsega struka i bokova (waist hip ratio)

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. SINDROM POLICISTIČNIH JAJNIKA	2
2.1 DEFINICIJA	2
2.2 EPIDEMIOLOGIJA	2
2.3 RIZIČNI ČIMBENICI	3
2.4 PATOFIZIOLOGIJA	4
2.5 KLINIČKA SLIKA	5
2.6 DIJAGNOZA	6
2.7 LIJEČENJE	8
3. METABOLIČKI RIZICI SINDROMA POLICISTIČNIH JAJNIKA	12
4. NOVE SPOZNAJE METABOLIČKIH RIZIKA U SINDROMU POLICISTIČNIH JAJNIKA	14
4.1. INZULINSKA REZISTENCIJA, HIPERINZULINEMIJA I HIPERANDROGENEMIJA: ZAČARANI KRUG	14
4.1.1. OD HIPERINZULINEMIJE DO HIPERANDROGENEMIJE	14
4.1.2. OD HIPERANDROGENEMIJE DO HIPERINZULINEMIJE	16
4.2. PRETILOST I PCOS	17
4.3. ULOGA LEPTINA U PCOS-U	18
4.4. SINDROM POLICISTIČNIH JAJNIKA U NEPRETILIH ŽENA: KLJUČNA DIFERENCIJALNA SVOJSTVA	20
4.5. KRONIČNA UPALA: OD INZULINSKE REZISTENCIJE DO POLICISTIČNIH JAJNIKA	21
4.6. DIJABETES MELITUS TIP 2 I PCOS	23
4.7. DISLIPIDEMIJA I PCOS	24
4.8. ENDOTELIJALNA DISFUNKCIJA U PCOS-U	24
4.9. HIPERTENZIJA I PCOS	25
4.10. HOMOCISTEIN I PCOS	26
5. ZAKLJUČAK	28
6. ZAHVALE	29
7. LITERATURA:	30
8. ŽIVOTOPIS:	45

SAŽETAK

Nove spoznaje metaboličkih rizika u žena sa sindromom policističnih jajnika, Ivana Vručina

Sindrom policističnih jajnika ili Stein-Leventhalov sindrom je najčešći endokrino-metabolički poremećaj žena reproduktivne dobi koji implicira različite ozbiljne posljedice za zdravlje žena uključujući alarmantne stope infertiliteta. Zato je u zadnja dva desetljeća uloženo velik trud kako bi se taj sindrom definirao. Točna prevalencija PCOS-a varira ovisno o tome koje kriterije primjenjujemo u dijagnostici, ali može iznositi i 15-20% pri upotrebi kriterija Europskog društva za humanu reprodukciju i embriologiju.

Klinička slika uključuje oligomenoreju ili amenoreju, hiperandrogenizam i često infertilitet. Iako je točna etiologija nejasna, poznato je više hormonalnih poremećaja među kojima se ističu hiperandrogenemija, inzulinska rezistencija i hiperinzulinemija. Čini se da inzulin remeti sve komponente hipotalamo-hipofizno-ovarijske osi, a inzulinska rezistencija tkiva jajnika uzrokuje poremećenu metaboličku funkciju, ali netaknutu mitogenu i steroidogenu aktivnost, pogotovo kad su androgeni u pitanju.

Mnoge kliničke studije su istaknule povezanost PCOS-a i rizika kardiovaskularnih bolesti kod tih pacijentica koja proizlazi iz promijenjenog metabolizma lipida i glukoze, hipertenzije i sustavnog upalnog stanja. Osim tih poznatih faktora rizika, novije studije otkrivaju druge zanimljive značajke među tim pacijenticama kao što je povišena razina homocisteina u serumu i obrazac krvnog tlaka koji ne opada tijekom noći, čime se PCOS može smatrati zasebnim kardiovaskularnim rizičnim faktorom koji ozbiljno utječe na kvalitetu života.

S obzirom na te ozbiljne posljedice, važno je temeljito razumjeti patofiziološke poveznice koje čine ishodište PCOS-a kako bi se moglo pružiti djelotvornu strategiju liječenja i jamčiti poboljšanu kvalitetu života ženama s ovim sindromom.

Ključne riječi: sindrom policističnih jajnika, amenoreja, inzulinska rezistencija, hiperandrogenizam, kardiovaskularni rizik

SUMMARY

New insights on metabolic risks in women with Polycystic ovary syndrome, Ivana Vručina

Polycystic ovary syndrome or Stein-Leventhal syndrome is the most common endocrine-metabolic disorder of reproductive-aged women that implies various severe consequences to female health, including alarming rates of infertility. Great efforts have been made in the last 2 decades to define the syndrome. The exact prevalence of PCOS varies depending on which criteria are used to make the diagnosis, but is as high as 15%–20% when the European Society for Human Reproduction and Embryology criteria are used.

Clinical manifestations include oligomenorrhea or amenorrhea, hyperandrogenism, and frequently infertility. Although its exact etiology remains elusive, it is known to feature several hormonal disturbances, including hyperandrogenemia, insulin resistance, and hyperinsulinemia. Insulin appears to disrupt all components of the hypothalamus-hypophysis-ovary axis, and ovarian tissue insulin resistance results in impaired metabolic signaling but intact mitogenic and steroidogenic activity, favoring hyperandrogenemia.

Many clinical studies have underlined the connection between PCOS and the cardiovascular risk profile of such female patients, due to a lipid/glucose altered metabolism, hypertension, and systemic inflammatory condition. Apart from well-known cardiovascular risk factors, the recent studies underline interesting common features among these patients such as “non dipping” pattern of blood pressure and increased serum levels of homocysteine. Therefore, PCOS could be considered as a real cardiovascular risk factor which affects the quality of life seriously.

Given these severe implications, it is important to thoroughly understand the pathophysiologic interconnections underlying PCOS, in order to provide superior therapeutic strategies and warrant improved quality of life to women with this syndrome.

Keywords: polycystic ovary syndrome, amenorrhea, insulin resistance, hyperandrogenism, cardiovascular risk

1. UVOD

Sindrom policističnih jajnika (PCOS od engl. polycystic ovary syndrome) najčešći je reproduktivno-metabolički poremećaj u žena reproduktivne dobi. Sindrom je dobio ime zbog policističnog izgleda jajnika kojeg uzrokuju brojni mali folikuli, koji zbog endokrinološkog nesklada ne rastu do zrelosti. No, bez obzira na samo ime, sindrom policističnih jajnika je puno širi pojam, te je povezan s vrlo širokim rasponom različitih metaboličkih i reproduktivnih poremećaja. Glavna obilježja ovog sindroma jesu pojava policističnog izgleda jajnika, poremećaji ovulacije, te hiperandrogenizam. No, sindrom policističnih jajnika je usko povezan i sa brojnim metaboličkim poremećajima kao što su pretilost, inzulinska rezistencija, hiperinzulinemija, dijabetes melitus tip 2 (DMT2), dislipidemija, hipertenzija, te bolesti kardiovaskularnog sustava (Diamanti-Kandarakis E & Dunaif A 2012). Reproductivni poremećaji vezani uz PCOS jesu abnormalna maternična krvarenja, nenormalnosti endometrija, te neplodnost (Kumarapeli V et al. 2008). Ovaj sindrom uzrokom je nepolodnosti u čak 20% žena (Diamanti-Kandarakis E et al. 1998). PCOS je također povezan s povećanim rizikom nastanka raka dojke i endometrija.

Irving F. Stein i Michael L. Leventhal su već 1935. godine opisali skup simptoma vezanih uz PCOS. Oni su proučavali sedam žena s amenorejom, hirsutizmom i povećanim, policističnim jajnicima. Već su tada posumnjali u glavnu ulogu jajnika u razvoju navedenih simptoma, jer nakon učinjene obostrane klinaste resekcije jajnika, u svih sedam žena je uspostavljen redoviti menstruacijski ciklus, te su dvije od njih uspjele zatrudnjati i roditi zdravu djecu (Stein IF & Leventhal ML 1935).

Visoka prevalencija sindroma policističnih jajnika pobuđuje sve veći interes znanstvenika za istraživanja na tom području. U posljednjih pet godina provedene su mnoge studije, te je objavljeno na tisuće radova, no i dalje pojedini elementi ovog kompleksnog sindroma ostaju nepoznati. Etiologija ovog sindroma i dalje ostaje nerazjašnjena, stoga je istraživanja potrebno usmjeriti na proučavanje patogeneze ne bi li se otkrili uzročni čimbenici. Novija istraživanja dovela su do spoznaja kako je glavni čimbenik rizika za nastanak sindroma genetski uvjetovan. Također je ukazano da genetske abnormalnosti imaju veliku ulogu u razvoju metaboličkih poremećaja, kao što je inzulinska rezistencija. Ovi poremećaji se javljaju među članovima uže obitelji žena koje boluju od PCOS (Barthelmess EK & Naz RK 2014). No, ova genetska istraživanja su nova, te ih je potrebno potkrijepiti brojnim dokazima u budućim istraživanjima.

2. SINDROM POLICISTIČNIH JAJNIKA

2.1 DEFINICIJA

Sindrom policističnih jajnika prvi su opisali Stein i Leventhal 1935. godine (Stein IF & Leventhal ML 1935), koji su kao glavne kliničke značajke sindroma naveli amenoreju, policistični izgled jajnika, te hirsutizam. No, PCOS je heterogena bolest koja se manifestira vrlo širokim spektrom simptoma i značajki, te su stoga predlagane različite definicije bolesti. No, još uvijek nema ujednačenog stava u vezi s nomenklaturom i kriterijima koji se rabe u definiciji ovog sindroma. Danas su u upotrebi tri tipa dijagnostičkih kriterija za PCOS.

NIH (National Institutes of Health) 1990. godine definira kriterije za dijagnozu PCOS-a koji obuhvaćaju kronične anovulacije, te kliničke ili biokemijske znakove hiperandrogenizma koje nisu uzrokovane bolešću neke druge etiologije (Zawadzki J & Dunaif A 1992).

Rotterdamski kriteriji, donešeni 2003. godine, definiraju PCOS kao prisutnost oligo/anovulacija, kliničkih ili biokemijskih znakova povišenih androgena, te policističnih jajnika dokazanih ultrazvučnim pregledom. Za postavljanje dijagnoze PCOS-a potrebna je prisutnost najmanje dva od tri prethodno navedena kriterija (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004).

AES (Androgen Excess Society) je 2009. godine predložilo definiciju PCOS-a koja obuhvaća prisutnost povišenih vrijednosti androgena (hiperandrogenemije i/ili hirsutizma), disfunkcije jajnika (oligo-anovulacije i policistični izgled jajnika), te je potrebno isključiti bolesti neke druge etiologije (Azziz R et al. 2009).

2.2 EPIDEMIOLOGIJA

Sindrom policističnih jajnika najčešća je endokrinopatija u žena reproduktivne dobi. Prevalencija ovog sindroma, dijagnosticiranog prema NIH kriterijima, iznosi 4-6% žena reproduktivne dobi (March WA et al. 2010). Nedavno je nekoliko grupa znanstvenika ukazala na to da prevalencija PCOS-a značajno varira, ovisno o tome koji su dijagnostički kriteriji korišteni. Znanstvenici su pokazali kako je prevalencija PCOS-a, ako se koriste Rotterdamski kriteriji dva do tri puta veća nego prilikom upotrebe NIH kriterija (Sirmans SM & Pate KA 2014).

2.3 RIZIČNI ČIMBENICI

Točan uzrok nastanka PCOS-a još uvijek je nepoznat, no smatra se kako u razvoju sindroma osim genetske predispozicije, važnu ulogu imaju i okolišni čimbenici.

Na genetski utjecaj upućuje visoka učestalost pojave PCOS-a unutar članova uže obitelji žena s PCOS. Također je utvrđena veća učestalost među jednojajčanim, nego dvojajčanim blizancima (Vink JM et al. 2006). No, sam način nasljeđivanja i dalje je nepoznat. U jednoj studiji provedenoj u Kini identificirani su genski lokusi 2p16.3, 2p21 i 9p33.3 koji su vezani uz povećan rizik pojave PCOS-a (Chen ZJ et al. 2011). Nedavne kohortne studije u Europi također su dokazale povezanost 2p21 i 9p33.3 lokusa i povećanog rizika razvoja PCOS-a. Otkriće kako isti geni doprinose povećanom riziku razvoja PCOS-a i u Kini i u Europi, upućuje nas na činjenicu kako PCOS potječe još iz Antičkog doba, prije migracije iz Afrike (Diamanti-Kandarakis E & Dunaif A 2012).

Važnu ulogu u razvoju PCOS-a imaju i okolišni čimbenici. Postoji nekoliko studija koje ukazuju na povezanost socio-ekonomskog statusa i nezdravog načina života (pušenje, nezdrava prehrana, tjelesna neaktivnost) i pojave PCOS-a (Barkley GS 2008). Pretilost, koja se vrlo često javlja kao posljedica niskog socio-ekonomskog statusa, vrlo je važan rizični čimbenik za pojavu PCOS-a (Martorell R et al. 2000). Rizičnim čimbenicima za razvoj PCOS-a se također smatraju visoka porođajna težina djece pretilih majki, niska porođajna težina, te fetalna izloženost androgenima. Rizični čimbenici koji se javljaju nešto kasnije u djetinjstvu uključuju prijevremenu pojavu pubične dlakavosti, prijevremeni pubertet, te pretilost u djevojčica (Rosenfield RL 2007).

Neke studije pokazuju kako i etnička pripadnost može biti povezana s pojavom PCOS-a. Uočena je različita prevalencija sindroma među ženama različitog etniciteta, pa je tako prevalencija PCOS-a među ženama u SAD-u 8% (Azziz R et al. 2004), u Grčkoj 6,8% (Diamanti-Kandarakis E et al. 1999), u Španjolskoj 6,5% (Barthelmess EK & Naz RK 2014), dok u Meksiku iznosi čak 13% (Park YW et al. 2003).

Također je uočena povećana učestalost reproduktivnih poremećaja, uključujući i PCOS, u žena koje boluju od epilepsije (Herzog AG 2006). Valproična kiselina, koja se koristi u liječenju epilepsije, povezuje se sa poremećajima menstruacije, morfologijom PCOS-a, te povišenom koncentracijom serumskog testosterona (Betts T et al. 2003). Zamjena

valproične kiseline lamotriginom dovela je do smanjenja indeksa tjelesne težine, serumskog inzulina natašte, te koncentracije testosterona (Isojarvi JI et al. 1998).

2.4 PATOFIZIOLOGIJA

Točan mehanizam nastanka sindroma policističnih jajnika još uvijek je nepoznat. No, smatra se kako je to složeni poligenetski poremećaj kojeg karakteriziraju poremećeno otpuštanje gonadotropina, te poremećaji steroidogeneze. Vrlo važnu ulogu u patogenezi PCOS-a ima i hiperinzulinizam.

Normalni menstrualni ciklus, a time i reproduktivne funkcije, ovisi o trajnom skokovitom (pulsatilnom) oslobađanju gonadotropin oslobađajućeg hormona (GnRH) iz hipotalamusa. GnRH je zajednički hormon za oslobađanje folikulostimulirajućeg hormona (FSH) i luteinizirajućeg hormona (LH) iz hipofize. LH zatim stimulira teka stanice jajnika na proizvodnju androgena (poglavito androstendiona), dok FSH stimulira granuloza stanice jajnika na pretvorbu androstendiona u estron i estradiol (McNatty KP et al. 1979). Mehanizmom negativne povratne sprege estrogen i progesteron djeluju hipotalamus i hipofizu.

U pacijentica s PCOS, LH se luči u većim koncentracijama u odnosu na FSH, što kao posljedicu ima povećano stvaranje androgena, osobito androstendiona, u teka stanicama. Više androstendiona je tada dostupno za pretvorbu u testosteron uz pomoć 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaze (enzima koji pretvara androstendion u testosteron) u perifernim tkivima. Višak androgena može neutralizirati supresivnu ulogu ženskih hormona na lučenje LH, jednako kao i ulogu progesterona na lučenje GnRH (Eagleson CA et al. 2000).

Na temelju nedavnih studija, predložena je alternativna hipoteza, koja navodi da se razvoj PCOS-a može pripisati intraovarijskom porastu androgena koji nastaje zbog funkcionalnog ovarijskog hiperandrogenizma (FOH) (Rosenfield RL 1999). Primarni FOH i primarni funkcionalni adrenalni hiperandrogenizam (FAH) uzrokovani su poremećajima u steroidogenezi (Buggs C & Rosenfield RL 2005). Kao mogući endogeni uzrok smatra se poremećaj aktivnosti enzima 17 β -hidroksilaze/17–20 liaze u jajniku (Gilling-Smith C et al. 1997). U usporedbi sa zdravim ženama, kod kojih nadbubrežne žlijezde i jajnici podjednako luče androgene, u žena sa PCOS glavni izvor androgena (poglavito androstendiona) jesu jajnici (Buggs C & Rosenfield RL 2005). Cirkulirajući androstendion se u perifernim tkivima (npr.

masnom tkivu i koži) pretvara u testosteron. Povišene koncentracije androgena djeluju na jetru, te smanjuju proizvodnju SHBG (globulina što veže spolne hormone), glavnog cirkulirajućeg proteina koji veže testosteron, te tako dolazi do porasta koncentracije slobodnog testosterona koji je biološki aktivan (Edmunds SE et al. 1990).

Hiperinzulinizam, kao rezultat inzulinske rezistencije koja nastaje zbog centralne pretilosti, ima vrlo važnu ulogu u patogenezi PCOS-a, i to na više razina. Inzulin djeluje stimulirajuće na steroidogenezu u normalnim i policističnim jajnicima (Franks S et al. 1999). Zatim, visoke koncentracije inzulina povećavaju lučenje LH iz hipofize, povećavajući tako LH/FSH omjer, doprinoseći tako razvoju anovulacija. Inzulin zajedno s LH djeluje sinergistički na teka stanice jajnika, pojačavajući tako stvaranje androgena. Hiperinzulinizam također smanjuje koncentraciju SHBG-a, povećavajući tako koncentraciju slobodnog testosterona koji je odgovoran za pojavu pojačane dlakavosti, akni i gubitka kose (Loukovaara M et al. 1995). Zapravo, PCOS je karakteriziran inzulinskim paradoksom, što znači da postoji inzulinska rezistencija na razini mišića, jetre i masnog tkiva, dok jajnici zadržavaju normalnu inzulinsku osjetljivost (Willis D & Franks S 1995).

2.5 KLINIČKA SLIKA

Klinička slika PCOS-a vrlo je raznolika. Žene s PCOS-om imaju probleme zbog kliničkih manifestacija hiperandrogenizma, nepravilnosti menstrualnog ciklusa, te neplodnosti.

Klasično obilježje viška androgena u PCOS-u jest hirsutizam, odnosno pretjerana dlakavost koja se nalazi u žena na mjestima koja su tipičnija za muškarce (npr. brkovi, brada, sredina prsnog koša, ramena, donji dio trbuha, leđa, unutarnja strana bedra). Za procjenu dlakavosti koristi se Ferriman-Gallwey bodovni sustav, pri čemu zbroj bodova veći od osam ukazuje na hiperandrogenizam. Hirsutizam se javlja u oko dvije trećine slučajeva, dok se odsutnost hirsutizma u nekih žena s povišenim androgenima pripisuje individualnoj osjetljivosti pilosebacealnih jedinica (Deplewski D & Rosenfield RL 2000). Uz hirsutizam, kao posljedica povišenja androgena na koži se mogu javiti akne, seboreja, alopecija ili prekomjerno znojenje. Bilo koji od ovih znakova može biti jedini kožni znak povišenja androgena (Kim SS & Rosenfield RL 2000).

U oko dvije trećine adolescentica s PCOS javljaju se nepravilnosti menstrualnog ciklusa (Buggs C & Rosenfield RL 2005). Te nepravilnosti manifestiraju se kao oligomenoreja (produljeni ciklusi kod kojih se menstrualno krvarenje javlja u intervalima dužim od četrdeset dana), primarna amenoreja (odsutnost menarhe do šesnaeste godine), sekundarna amenoreja (izostanak menstruacije najmanje tri mjeseca), te disfunkcijska krvarenja iz maternice (prekomjerna i nepravilna vaginalna krvarenja). Menstruacijski ciklusi također mogu biti i anovulatorni ili dolazi do menoragija (produljenog i obilnog krvarenja).

U 40% žena s PCOS-om dolazi do neplodnosti (Teede H et al. 2010). PCOS je najčešći uzrok anovulatorne neplodnosti, te se sindrom policističnih jajnika nađe u 90-95% žena s anovulatornim ciklusima koje se liječe zbog neplodnosti (Teede H et al. 2010). Te žene imaju normalan broj primordijalnih folikula, dok je broj primarnih i sekundarnih folikula značajno povišen. Zbog endokrinološkog nesklada faktora koji su uključeni u normalan razvoj folikula, rast folikula se zaustavlja kada folikuli dosegnu promjer 4-8 milimetara. I upravo zbog toga što se dominantni folikul ne razvije, ne dolazi do ovulacije (Brassard M et al. 2008). Zbog tih brojnih, malih, nezrelih folikula jajnik poprima policistični izgled. Kronične anovulacije su također udružene s hiperplazijom endometrija, te nastankom karcinoma.

U oko polovice pacijentica s PCOS-om prisutna je pretilost (Buggs C & Rosenfield RL 2005). Tipično je prisutan centralni tip pretilosti, sa opsegom struka većim od 88 centimetara, nakon dosegnute spolne zrelosti. Povećana tjelesna težina uglavnom postoji već u djetinjstvu, te se ona za vrijeme puberteta još više naglašava. Pretilost ili popratna acantosis nigricans, indikatori inzulinske rezistencije, su znakovi na koje se pacijentice najčešće žale. Pretila pacijentice, s najvišim stupnjem inzulinske rezistencije, također mogu imati pseudo-Cushingov sindrom, sa Cushingoidnom distribucijom masti, ili pak pseudoakromegaliju, sa prekomjernim rastom u visinu i/ili mandibularnim prognatizmom (Flier JS et al. 1993).

2.6 DIJAGNOZA

Na temelju brojnih navedenih činjenica o patofiziologiji i kliničkim značajkama pacijentica sa sindromom policističnih jajnika, još jednom se mora naglasiti šarolikost nalaza. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničkih, biokemijskih i ultrazvučnih nalaza.

Za početak je vrlo važno uzeti dobru anamnezu. U obiteljskoj anamnezi značajni su podaci o šećernoj bolesti, hiperandrogenemiji i kliničkim znakovima hiperandrogenizma, te o

subfertilitetu. Za osobnu anamnezu važni su porođajna težina, brzi prirast težine u dojenačkoj dobi, brzi rast, prijevremena adrenarha, debljina u djetinjstvu i adolescenciji, menarha, karakteristike menstruacijskog ciklusa, promjene tjelesne težine, simptomi hiperandrogenizma, neplodnost, te spontani pobačaji.

U sklopu fizikalnog pregleda potrebno je uočiti tip građe tijela (ginekoidni ili androidni tip), postojanje pretilosti i distribucije masnog tkiva. Potrebno je izračunati indeks tjelesne mase (BMI), omjer opsega struka i bokova (WHR), izmjeriti krvni tlak, te procijeniti prisutnost znakova hiperandrogenizma koji se manifestiraju kao hirsutizam, akne, seboreja, masna koža i kosa, alopecija te virilizacija. Za procjenu težine i distribucije hirsutizma koristi se Ferriman-Gallwey bodovni sustav. Potrebno je pregledati i spolovilo, odrediti stadij prema Tanneru, te uočiti moguću virilizaciju.

Biokemijska analiza obuhvaća određivanje ukupnog i slobodnog testosterona, androstendiona, razinu SHBG i dehidroepiandrosteron-sulfata (DHEAS). Jedan od najosjetljivijih testova za otkrivanje povišenih razina androgena jest određivanje slobodnog testosterona, iako je dobar pokazatelj povišenih androgena i koncentracija ukupnog testosterona viša od 90 ng/dl (Harwood K et al. 2007). Povišene razine DHEAS-a upućuju na adrenalni hiperandrogenizam, zbog toga što jajnici ne sudjeluju u stvaranju DHEAS-a. Indeks slobodnih androgena (FAI), odnosno omjer testosterona i SHBG-a, je povišen, te se ranije smatrao pokazateljem slobodnog testosterona, no utvrđeno je da nije bolji pokazatelj PCOS-a od samog testosterona (Robinson S et al. 1992).

U sklopu dodatne biokemije za dijagnozu PCOS-a mogu se mjeriti koncentracije LH i FSH. U žena s PCOS omjer LH i FSH, mjeren trećeg dana menstruacijskog ciklusa, obično je povišen. Abnormalno visokim omjerom smatra se 2:1 (Banaszewska B et al. 2003) ili 3:1 (Sharquie KE et al. 2007), no taj omjer nema veliku osjetljivost, te je on povišen u manje od 50% žena s PCOS (Banaszewska B et al. 2003).

Ukoliko na temelju anamneze i kliničkog pregleda postoji sumnja na sekundarne uzroke hiperandrogenizma, potrebno je napraviti dodatne laboratorijske pretrage, kako bi se ta stanja isključila. U pretilih pacijentica može se izvesti prekonoćni test supresije s 1 mg deksametazona, kako bi se isključio Cushingov sindrom. Jutarnja vrijednost kortizola manja od 2 µg/dl isključuje dijagnozu Cushingovog sindroma (Blethen SL & Chasalow FI 1989). Kod djevojaka s nepravilnim menstruacijama, potrebno je izmjeriti razinu prolaktina, kako bi se isključio prolaktinom. U žena s PCOS-om hiperinzulinizam može stimulirati IGF-1

(inzulinu sličan hormon rasta) receptore, oponašajući na taj način tumor koji luči hormon rasta. Mjerenje nivoa IGF-1 pomaže u razlikovanju ta dva stanja. Jutarnju koncentraciju 17-hidroksiprogesterona (17-OHP) potrebno je izmjeriti ukoliko postoji sumnja na kasni početak kongenitalne adrenalne hiperplazije (CAH). Žuto tijelo stvara 17-OHP i progesteron, stoga koncentracija 17-OHP u normalnim uvjetima raste za vrijeme druge faze menstruacijskog ciklusa. U žena s PCOS-om 17-OHP je obično blago povišen (vrijednost veća od 50 ng/dl ukazuje na hiperandrogenizam), dok kod visokih vrijednosti (iznad 200 ng/dl) treba posumnjati na CAH (Azziz R et al. 1994), te je potrebno napraviti ACTH (adrenokortikotropni hormon) stimulacijski test kako bi se utvrdila prisutnost enzimskog defekta adrenalne steroidogeneze. Vrlo često je prisutnost acanthosis nigricans pokazatelj prisutnosti hiperinzulinizma. U tih pacijentica potrebno je napraviti oralni test tolerancije na glukozu, jer se direktno mjerenje razine inzulina nije pokazalo korisnim (Legro RS et al. 1999).

Ultrazvučni pregled jajnika nezaobilazna je i najjednostavnija metoda u probiru PCOS-a. Ultrazvukom se traže sitni folikuli jajnika, za koje se smatra da nastaju kao rezultat poremećene funkcije jajnika s posljedičnom anovulacijom. Te promjene nastaju zbog folikularnog aresta, odnosno zastoja u rastu folikula kada su oni veličine 4-8 mm, te posljedičnog ne razvijanja dominantnog folikula (Brassard M et al. 2008). Da bi se jajnik smatrao policističnim potrebna je prisutnost 12 ili više folikula koji su promjera od 2 do 9 milimetara, te volumen jajnika koji je veći od 10 ml. Ti folikuli mogu biti smješteni na periferiji jajnika i izgledaju poput ogrlice raspoređeni. Dovoljna je prisutnost promjena na samo jednom jajniku (Pasquali R & Pelusi C 2003). Također je važno naglasiti kako u pubertetu i adolescenciji ultrazvučni nalaz nije siguran (Mortensen M et al. 2006). Novija istraživanja navode kako bi trebalo postojati najmanje 25 folikula da bi se jajnik mogao označiti policističnim (Dewailly D et al. 2013).

2.7 LIJEČENJE

U terapijske mjere PCOS-a spadaju promjena stila života, primjena lijekova i operacijsko liječenje. Ciljevi liječenja PCOS-a obuhvaćaju smanjivanje razine inzulinske rezistencije, uspostavu plodnosti, smanjivanje hiperandrogenizma kako bi se smanjio hirzutizam i akne, te uspostavu normalnih menstruacijskih ciklusa i prevenciju endometrijske hiperplazije i karcinoma endometrija. Izbor liječenja uvelike ovisi o težini simptoma i

specifičnim ciljevima koji se žele postići. Na primjer, u mladih žena koje žele zatrudnjeti, cilj terapije je inducirati ovulaciju, dok je kod pacijentica sa hirsutizmom cilj smanjiti koncentraciju androgena. Adolescenticama najviše smetaju akne, hirsutizam i/ili acanthosis nigricans, kao kozmetički problem, jer se ti simptomi javljaju u posebno osjetljivom stadiju psihološkog razvoja, kada najveću važnost predstavlja prihvaćanje od strane vršnjaka.

Najpoželjnija i najučinkovitija, no i najteža za postići, metoda za liječenje pretilih pacijentica s PCOS-om je promjena stila života. Zdrava prehrana i redovito vježbanje najkorisnija je terapija u liječenju simptoma i prevenciji budućih komplikacija. Gubitak tjelesne težine poboljšava gotovo sve parametre PCOS-a (Salmi DJ et al. 2004), te gubitak težine 2-7% smanjuje koncentraciju androgena i poboljšava funkciju jajnika u većine pacijentica (Hoeger KM et al. 2004). Znanstvenim pregledom 2013. godine utvrđeno je da dolazi do jednakog pada tjelesne težine i poboljšanja menstrualnih nepravilnosti, ovulacija, stopa trudnoća, hiperandrogenizma, inzulinske rezistencije, lipida i kvalitete života, neovisno o vrsti dijeta koja se primjenjuje (Moran LJ et al. 2013). Za pacijentice koje nisu sposobne ostvariti terapijsko smanjenje tjelesne težine, uz promjenu stila života potrebno je uvesti i lijekove.

Oralni hormonski kontraceptivi (OHK) su prva linija endokrinološkog liječenja u žena sa dermatološkim i menstrualnim nenormalnostima u sklopu PCOS-a (Deplewski D & Rosenfield RL 2000). Oni suprimiraju lučenje LH, što dovodi do pada stvaranja androgena u jajniku. Estrogenska komponenta OHK-a povećava koncentraciju SHBG-a, što dovodi do pada koncentracije slobodnog testosterona u plazmi. Progestinska komponenta OHK-a djeluje kompetitivno na 5α -reduktazu i androgene receptore, te na taj način antagonizira androgeni učinak. OHK također smanjuje adrenalno stvaranje androgena, mehanizmom koji još nije razjašnjen, no smatra se da dovodi do smanjenog lučenja ACTH. OHK normalizira koncentracije androgena unutar prvog mjeseca terapije, poboljšava akne unutar tri mjeseca, te zaustavlja napredovanje hirsutizma. Gotovo svi oralni hormonski kontraceptivi kao estrogensku komponentu sadržavaju etinil estradiol, dok progestinska komponenta varira i ima različiti androgeni potencijal. Noretindron, norgestrel i levonorgestrel imaju androgenu aktivnost, dok je kod dezogestrela, norgestimata i gestodena taj učinak manji. Tablete koje sadržavaju progestine s antiandrogenom aktivnošću, u odnosu prema drugoj i trećoj generaciji OHK-a koji sadržavaju progestine s androgenom aktivnošću, bolja su alternativa u liječenju PCOS-a.

Preporuča se napraviti kontrolu pacijentica nakon tri mjeseca terapije, kako bi se procijenila efikasnost terapije i normalizacija koncentracije androgena. Smatra se kako bi se primjena OHK trebala primjenjivati sve do ginekološke zrelosti pacijentice (5 godina postmenarhalno) ili do kad ne dođe do značajnog gubitka viška tjelesne težine. U tom trenutku preporučljivo je prekinuti terapiju na nekoliko mjeseci, kako bi došlo do oporavka od supresivnog djelovanja na hipofizno-gonadnu funkciju i kako bi se utvrdilo da li još uvijek postoje menstruacijske nepravilnosti.

Antiandrogeni učinak imaju i lijekovi flutamid i spironolakton, koji također mogu poboljšati hirzutizam. Metformin također može poboljšati hirzutizam, vjerojatno smanjenjem inzulinske rezistencije, i često se koristi ako uz hirzutizam postoje i inzulinska rezistencija, pretilost ili dijabetes (Feig DS & Moses RG 2011). Mogu se koristiti i inhibitori 5 α -reduktaze, finasterid i dutasterid, koji inhibiraju pretvorbu testosterona u dihidrotestosteron.

Kozmetičko i dermatološko liječenje hirzutizma uključuje depilacije, epilacije, inhibiciju rasta dlaka (eflornithine hidroklorid kremom) ili lasersko uklanjanje dlaka (Dierickx CC 2002).

Regulacija menstruacijskog ciklusa se obično uspostavlja primjenom oralnih hormonskih kontraceptiva, ukoliko glavni cilj nije postizanje plodnosti. Svrha uspostave pravilnog menstruacijskog ciklusa, u suštini je zapravo zbog ženinog osjećaja blagostanja. Ne postoji medicinska potreba regulacije ciklusa, dokle god se menstruacije javljaju dovoljno često. Stoga ukoliko redovite menstruacije nisu željene, liječenje nije potrebno. Većina stručnjaka smatra da ukoliko se menstruacijsko krvarenje javlja najmanje svaka tri mjeseca, ne postoji povećani rizik razvoja endometrijskih abnormalnosti ili raka (Qiao J & Feng HL 2010). Ukoliko se menstruacije javljaju rjeđe ili se uopće ne javljaju, preporuča se uzimanje nekog od progestagena. Postoji i mogućnost uzimanja oralnih progestagena u intervalima (svaka tri mjeseca) kako bi se potaknulo menstruacijsko krvarenje (Cassina M et al. 2014).

Glavni razlog neplodnosti u žena s PCOS-om jesu anovulacije ili ovulacije postoje, ali su one vrlo rijetke. Neplodnost mogu uzrokovati i promjene koncentracije gonadotropina, hiperandrogenemija ili hiperinzulinemija (Leeman L & Acharya U 2009). U žena kod kojih se nakon promjene načina života i redukcije tjelesne težine nije uspostavila ovulacija, potrebno je uvesti lijekove. Lijekovi koji se koriste za indukciju ovulacije jesu klomifen citrat i FSH. Prije se za indukciju ovulacije koristio metformin, no pokazao se manje učinkovitim od klomifena (Nestler JE et al. 2015). Žene koje ne reagiraju na promjenu načina života, dijetu i

klomifen, mogu se podvrgnuti metodama potpomognute oplodnje, kao što su kontrolirana hiperstimulacija jajnika injekcijama folikulostimulirajućeg hormona, nakon čega slijedi in vitro fertilizacija.

Smanjenje inzulinske rezistencije poboljšanjem inzulinske osjetljivosti uz pomoć lijekova metformina i novijih tiazolidindiona (glitazona) obećavajući su lijekovi u liječenju PCOS-a. Mehanizmi njihova djelovanja se razlikuju, metformin primarno inhibira jetrenu proizvodnju glukoze, dok tiazolidindioni povećavaju inzulinsku osjetljivost mobilizirajući masti iz krvotoka (Kirpichnikov D et al. 2002). Ovi lijekovi potiču ovulaciju i smanjuju koncentraciju androgena za oko 20% (Lord JM et al. 2003), no imaju mali, ako uopće imaju, direktni učinak na steroidogenezu (Mansfield R et al. 2003).

Kirurško liječenje u žena s PCOS jest laparoskopska elektrokauterizacija jajnika (drilling), kod koje se elektrokauterom, laserom ili biopsijskom iglom probuši 4-10 malih nezrelih folikula. Ovaj postupak najčešće dovodi do ponovnih spontanijih ovulacija ili se ovulacije uspostavljaju adjuvantnom terapijom klomifenom ili FSH-om (Palomba S et al. 2010). Učinkovitost tog zahvata je velika, osobito kod postizanja željene trudnoće u odnosu na ostale metode liječenja PCOS-a. Prednosti su dugotrajnost učinka, neovisnost o indukciji ovulacije te smanjenje spontanijih pobačaja. Klinasta resekcija jajnika se danas više ne koristi zbog opasnosti od nastanka poslijeoperacijskih priraslica.

3. METABOLIČKI RIZICI SINDROMA POLICISTIČNIH JAJNIKA

Sindrom policističnih jajnika je visoko prevalentni endokrino-metabolički poremećaj koji implicira različite ozbiljne posljedice za zdravlje žena uključujući alarmantne stope infertiliteti. Iako je točna etiologija nejasna, poznato je više hormonalnih poremećaja među kojima se ističu hiperandrogenemija, inzulinska rezistencija i hiperinzulinemija. Čini se da inzulin remeti sve komponente hipotalamo-hipofizno-ovarijske osi, a inzulinska rezistencija tkiva jajnika uzrokuje poremećenu metaboličku funkciju, ali netaknatu mitogenu i steroidogenu aktivnost, pogotovo androgena.

Karakteriziran je višestrukom hormonalnom neravnotežom koja se reflektira na kliničku sliku u kojoj dominiraju manifestacije hiperandrogenizma, a koje generiraju kratkoročne i dugoročne posljedice za zdravlje žena (Teede H et al. 2010). Manifestacije PCOS-a nisu samo ginekološke prirode, jer je kod tih pacijentica povišena prevalencija više različitih komorbiditeta uključujući pretilost, dislipidemiju, hipertenziju, metabolički sindrom i šećernu bolest tip 2. Ove značajke, zajedno s drugim promjenama kao što su disfunkcija endotela i kronična blaga upala, uzrokuju povećan rizik razvoja kardiovaskularnih bolesti i povišen ukupni mortalitet (Wild RA 2002).

Među prije navedenim komplikacijama ističe se pretilost jer je poprimila epidemijske razmjere. Uistinu, PCOS i pretilost pokazuju zabrinjavajuće visoke prevalencije. Više studija je pokazalo da je osnovna poveznica između ta dva stanja inzulinska rezistencija (Reaven GM 2011), iako IR može biti prisutna u PCOS-u neovisno o pretilosti. Čini se da je inzulinska rezistencija, kao metaboličko stanje u kojem dolazi do smanjenja stanične sposobnosti odgovora na inzulinsko signaliziranje, glavni patofiziološki mehanizam razvoja svih metaboličkih komplikacija PCOS-a (Apridonidze T et al. 2005). Posljedično, izrazita proporcija žena s PCOS-om ima i dijagnozu šećerne bolesti tip 2 ili metaboličkog sindroma (Reaven G 2008).

Zbog toga što je centralni tip pretilosti povezan s hiperandrogenizmom i kardiovaskularnim bolestima, preporuča se skrining za centralni tip pretilosti, u adolescentica s PCOS-om, mjerenjem indeksa tjelesne mase i opsega struka (Legro RS et al. 2013). Primarna zaštita od metaboličkih i kardiovaskularnih rizika, te definiranje preventivnih postupaka trebao bi biti definitivni cilj liječenja PCOS-a (Wild RA et al. 2010).

Pored važnosti inzulinske rezistencije za razvoj PCOS-a, i pretile i nepretile pacijentice imaju specifične mehanizme koji vode ovarijskoj disfunkciji neovisno o IR-u, što reflektira složenost ovog sindroma (Moran C et al. 2012). I zato je, s obzirom na teške posljedice koje PCOS uzrokuje zdravlju i kvaliteti života oboljelih žena, od najveće važnosti rasplesti zamršene patofiziološke odnose između PCOS-a, inzulinske rezistencije i pretilosti.

4. NOVE SPOZNAJE METABOLIČKIH RIZIKA U SINDROMU POLICISTIČNIH JAJNIKA

4.1. INZULINSKA REZISTENCIJA, HIPERINZULINEMIJA I HIPERANDROGENEMIJA: ZAČARANI KRUG

Uloga inzulinske rezistencije i hiperinzulinemije u razvoju PCOS-a temeljito je istražena i opće je prihvaćeno da ima važnu ulogu u molekularnim mehanizmima upletenima u hipersekreciju androgena, koja je tipična za PCOS (Diamanti-Kandarakis E & Dunaif A 2012). Ovo je dokazano smanjenjem koncentracije inzulina natašte, u žena s PCOS koje su se podvrgle farmakoterapiji lijekovima koji povećavaju inzulinsku osjetljivost. U tih žena je istovremeno došlo do smanjenja androgenemije i poboljšanja funkcije jajnika (Pauli JM et al. 2011). Iako se ta povezanost obično shvaća kao jednosmjerna veza, od IR prema hiperandrogenemiji, predloženi su i putovi u kojima hiperandrogenemija može uzrokovati IR i hiperinzulinemiju. IR i hiperandrogenemija stvaraju začarani krug, neprestano stimulirajući jedno drugo. Povrh toga, ta povezanost endokrino-metaboličkih promjena, stvara uvjete za razvoj dodatnih komorbiditeta, i metaboličkih i kardiovaskularnih, što dodatno komplicira liječenje tih pacijentica (Gambineri A et al. 2002).

4.1.1. OD HIPERINZULINEMIJE DO HIPERANDROGENEMIJE

Inzulin sudjeluje u razvoju tipičnog porasta amplitude i frekvencije pulsa izlučivanja GnRH i LH, koji se vidi u PCOS-u. Ovaj učinak može biti posredovan djelovanjem inzulina u neurosekrecijskim stanicama hipotalamusa, koje luče GnRH, potencirajući transkripciju GnRH gena preko MAPK signalnog puta. Kao posljedica povećane sinteze i sekrecije GnRH, posljedično dolazi do porasta koncentracije LH. Ta neprekidna stimulacija će dovesti do povećanog stvaranja steroidnih hormona, a naročito androgena, u jajniku (Kim HH et al. 2005). S druge strane, inzulin također pojačava i lučenje androgena iz nadbubrežnih žlijezda, potencirajući aktivnost osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežne žlijezde, i to na nekoliko ključnih mjesta. Inhibira aktivnost hipokampusa, koji ima važnu ulogu medijatora negativne povratne sprege hipotalamus-hipofiza-adrenalne osi. Inzulin također indirektno pojačava hipotalamičko lučenje CRH, te ima i direktan utjecaj na hipotalamus i na hipofizu (Rojas J et al. 2014). Čini se da inzulin povećava osjetljivost kore nadbubrežne žlijezde na stimulacije ACTH-om, što dovodi do pojačanog lučenja androgena, no mehanizam koji do toga dovodi i dalje je nejasan (Alesci S et al. 2001).

Povišene koncentracije inzulina povezane su i sa sniženim koncentracijama SHBG-a, što dovodi do povećane bioraspoloživosti androgena (Wallace IR et al. 2013). Iako inzulin i IGF-1 nisu pokazali direktni učinak na smanjenje SHBG-a, oni djeluju indirektno, smanjujući stvaranje svih proteina u stanicama jetre (Crave JC et al. 1995.). Inhibicija SHBG-a, povišenom koncentracijom glukoze i fruktoze također je važna komponenta, posredovana „down“ regulacijom aktivnosti nuklearnog faktora $4-\alpha$ u hepatocitima (Selva DM et al 2007). S druge pak strane, inzulin potiskuje sintezu proteina koji vežu IGF-1 u jetri i jajnicima, povećavajući tako dostupnost IGF-1, što zauzvrat pojačava inzulinsku aktivnost, ne samo u jetri (doprinos smanjenju koncentracije SHBG-a), nego i u jajnicima (Mounier C et al. 2006).

Pleiotropija, kao utjecaj na više različitih fenotipskih svojstava, značajno je svojstvo u signalnom putu inzulina čime mu je dan širok raspon fizioloških i patofizioloških uloga preko različitih, ali međusobno povezanih drugih (sekundarnih) glasnika. Primjerice, fosforilacija IRS-a (supstrata proteina povezanih s inzulinskim receptorom) omogućuje mu da postane mjesto vezivanja drugih liganada, proteina kao što su Grb2, NcK i PI3K koji su izuzetno važni za translokaciju transportera GLUT-4. Slično tome, dalje u signalnom putu PI3K je protein-kinaza B koja regulira aktivaciju GSK, esencijalnog za glikogenezu, i mTOR-a, važnog sudionika u procesu sinteze proteina inducirane inzulinom. Inzulin aktivira i mitogeni signalni put vezivanjem fosforiliranog IRS-a s Grb2/SOS kompleksima što dovodi do aktivacije MAPK-a (Fröjdö S et al. 2009).

S obzirom da teka stanice, granulosa stanice i stromalne stanice tkiva jajnika imaju INSR i IGF-1 receptore to nedvosmisleno pokazuje da su i jajnici ciljno tkivo djelovanja inzulina (Dunaif A et al. 2001), a to potvrđuje i nalaz snižene steroidogeneze u teka i granulosa stanicama i u zdravim i u policističnim jajnicima nakon *in vitro* primjene anti-IGF1R i anti-INSR protutijela (Mukherjee S & Maitra A 2010). Jedna od ključnih poveznica u ovoj aktivnosti je protein regulator steroidogeneze (StAR) koji je uključen u transport kolesterola do unutarnje membrane mitohondrija što je važno u sintezi steroidnih hormona (Zhang G et al. 2000). Inzulin, naime, pojačava ekspresiju StAR-a, ali i CYP11A1, 17- α -hidroksilaze/17,20-liaze (CYP17A1), 3- β -hidroksisteroid dehidrogenaze (3- β -HSD) i aromataze (CYP19A1) što dovodi do pretjerane proizvodnje progesterona, 17- α -hidroksiprogesterona i testosterona u policističnim jajnicima u usporedbi sa zdravim jajnicima (Jamnongjit M & Hammes SR 2006).

Glavni paradoks u patofiziološkoj vezi između hiperinzulinemije i hiperandrogenemije u PCOS-u je činjenica da jajnici ostaju senzitivni na inzulinsku aktivnost (posljedica čega je proizvodnja androgena) usprkos stanju sustavne inzulinske rezistencije. Zbog toga je i nastala teorija 'selektivne inzulinske rezistencije' (Book CB & Dunaif A 1999). Više različitih mehanizama je predloženo kao objašnjenje tog fenomena, ali ispravan lanac povezanih procesa još je uvijek znanstveno nedostižan.

Jedna od predloženih teorija uključuje c-AMP ovisnu aktivaciju PKA. Inzulin naime, u sinergiji s LH, povećava unutarstaničnu koncentraciju c-AMP-a koji aktivira StAR, a to potencira steroidogenu aktivnost. Iako se ovaj efekt može objasniti preko PI3K signalnog puta, potrebe za c-AMP-om u ovoj aktivnosti sugeriraju drugačiji put od uobičajene inzulinske kaskade, no te molekularne interakcije su i dalje nepoznate (Méndez E et al. 2005). Također, inzulin i LH sinergijskim djelovanjem povećavaju transkripciju LDL-C receptora u granulosa stanicama preko PKA i MAPK signalnih putova. S druge strane, inzulin može povećavati sintezu steroida povećavanjem koncentracije aromataze u granulosa stanicama, a oni služe kao supstrati za konverziju u androgene u teka stanicama (Rice S et al. 2005).

Druga teorija temelji se na činjenici da u fibroblastima žena oboljelih od PCOS-a postoji signifikantno niža aktivnost tirozin-kinaze uz povećanu aktivnost serin-kinaze. Ovakva pojava rezultira oslabljenom metaboličkom aktivnošću inzulina uz normalnu mitogenezu (Dunaif A et al. 1995). Nadalje, povećana fosforilacija serina u teka stanicama rezultira aktivacijom CYP17A1 što povećava produkciju androgena (Bremer AA & Miller WL 2008).

Značajna je i teorija s inozitolfosfoglikanom kao ključnom molekulom s obzirom da se tu ne spominju signalne molekule uobičajene za inzulinski signalni put, osim samog inzulinskog receptora (Nestler JE 1998). Naime, inozitolfosfoglikan može potencirati steroidogenu aktivnost stimulirajući CYP11A1, CYP17A1 i CYP19A1 u teka stanicama. Taj nalaz je vrijedan pažnje jer unatoč abnormalnostima kao što su disfunkcionalni metabolizam glukoze i inzulinska rezistencija, osigurava sintezu androgena u jajnicima (Nestler JE et al. 1998).

4.1.2. OD HIPERANDROGENEMIJE DO HIPERINZULINEMIJE

Tradicionalno se povezanost između IR i PCOS-a smatra jednosmjernim putem prema poremećajima jajnika. Ipak, nedavni dokazi pokazuju kako je riječ o složenoj recipročnoj

interakciji između ta dva stanja. Hiperandrogenemija sama po sebi, u kontekstu PCOS-a, može utjecati na inzulinsku osjetljivost (Gambineri A et al. 2002). To može biti posredovano „up“ regulacijom $\beta 3$ adrenergičkih receptora i ekspresijom hormonski osjetljive lipaze u visceralnom masnom tkivu, signalizacijom testosterona ili DHEAS-a, mijenjajući lipolitičku aktivnost i otpuštajući slobodne masne kiseline u cirkulaciju (de Pergola G 2000). Taj porast dostupnosti slobodnih masnih kiselina uzrokuje strukturne i funkcionalne promjene hepatocita i skeletnih miocita, s nakupljanjem metabolita procesa reesterifikacije dugolančanih slobodnih masnih kiselina, uključujući acil-koenzim A i diacilglicerol. Te molekule mogu aktivirati protein kinazu C, serin/treonin kinazu koja je prihvaćena kao središte mehanizma inzulinske rezistencije (Boden G 2011).

U PCOS-u androgeni mijenjaju metaboličku arhitekturu i funkcionalnost skeletnih mišića, smanjujući broj mišićnih vlakana tipa 1, koja su visoko oksidativna i inzulinski osjetljiva, te povećavaju broj mišićnih vlakana tipa 2, koja su glikolitička i manje osjetljiva, te također smanjuju ekspresiju glikogen sintetaze (Giallauria F et al. 2009).

Ostali mehanizmi djelovanja androgena, uključujući androgenom uzokovanu sekreciju proinflammatoryh citokina iz visceralnog masnog tkiva i androgenom potaknute smetnje inzulinske signalizacije, ostaju slabo poznati.

4.2. PRETILOST I PCOS

Menstruacijske abnormalnosti i anovulacije puno su češće i teže u pretilih žena s PCOS, nego u onih koje nisu pretile. Gubitak tjelesne težine barem 5 % povezan je s poboljšanjem tih stanja. Nadalje, pretile žene s PCOS imaju dugoročno puno veće probleme sa začećem (Pasquali R et al. 2006). Unatoč uskoj povezanosti IR i pretilosti, potonji ne zahtijeva prisutnost IR kako bi imao utjecaja na patofiziologiju PCOS-a, niti pak je postojanje pretilosti uvjet bez kojeg se ne može u PCOS-u (Kahn SE et al. 2006).

Prehrana bogata mastima, a s niskim unosom vlakana, povezuje se s hiperandrogenemijom, koja nastaje unosom induciranom hiperinzulinemijom, što dovodi do smanjenja sinteze SHBG-a, povećavajući tako dostupnost androgena (Mukherjee S & Maitra A 2010). Ipak, novije spoznaje predlažu direktni učinak prehrane na poremećaje fiziologije jajnika. Završni produkti glikacije su citotoksični metaboliti, dobiveni poremećenim metabolizmom ugljikohidrata, što može biti egzogeno uzrokovano konzumiranjem mnoštva

hrane tipične za zapadnjačku prehranu (Diamanti-Kandarakis E et al. 2007). Depoziti tih završnih produkata glikacije u tkivu jajnika induciraju oksidativni stres i dovode do nenormalnih strukturnih promjena, što dovodi do oštećenja svih tipova stanica u jajniku i promjena funkcionalnosti jajnika. Povrh toga, hiperandrogenemija inhibira aktivnost glioksalaze 1, vrlo važnog enzimatskog sustava koji izbacuje 2-oksoaldehide, uključujući i glavne prekursore završnih produkata glikacije. Na taj način, u PCOS-u, štetni učinci depozita završnih produkata glikacije mogu biti pogoršani (Kandaraki E et al. 2012).

Osim poteškoća za fiziološko djelovanje inzulina, pretilost izaziva i temeljite promjene u metabolizmu steroidnih hormona koje se mogu sumirati kao povećanje koncentracije gotovo svih glasnika. Hiperestrogenemija je najvažnija promjena, a proizlazi iz ekstraovarijske proizvodnje estrogena u visceralnom i potkožnom masnom tkivu (Stocco C 2012). Estrogeni stimuliraju sekreciju LH, a inhibiraju sekreciju FSH što dovodi do hiperplazije granulosa i teka stanica. To zauzvrat povećava sintezu androgena koji ne samo uzrokuju tipične manifestacije PCOS-a, nego služe i kao supstrati za ekstraovarijsku aromatizaciju te tako podržavaju krug hiperestrogenemije-hiperandrogenemije u pretilih žena oboljelih od PCOS-a (Pasquali R & Casimirri F 1993).

Čest nalaz u žena s PCOS-om je i povišena koncentracija adrenalnih androgena što sugerira postojanje disregulacije hipotalamičko-hipofizno-adrenalne osi (HHAA). Uz efekt inzulina u ovoj osi (Alesci S 2001), adrenalna hiperandrogenemija može biti pojačana i povećanom količinom visceralnog masnog tkiva u kojem se odvijaju kataboličke reakcije kortizola što potiče kompenzatornu aktivaciju HHAA, a to rezultira eleviranom razinom adrenalnih androgena. Dodatno, progesteron može djelovati na receptor glukokortikoida smanjujući aktivnost tih hormona. Posljedično, hiperestrogenemija može pogoršati tu HHAA kompenzaciju što dovodi do još veće adrenalne proizvodnje androgena (Pasquali R & Vicennati V 2000) koji mogu biti konvertirani u estron u masnome tkivu čime se ponovno pokreće krug hiperestrogenemija-hiperandrogenemija (Simpson ER 2004). K tome, glukokortikoidi (koji su povišeni zbog hiperaktivnosti HHAA) induciraju ekspresiju aromataze i time dodatno potiču navedenu povratnu spregu (Stocco C 2012.).

4.3. ULOGA LEPTINA U PCOS-U

Leptin je peptid građen od 167 aminokiselina kojeg primarno luči bijelo masno tkivo, ali i neki drugi organi, uključujući jajnike (Dardeno TA et al. 2010). Ima brojne uloge,

sudjeluje u regulaciji homeostaze energije i ima mnoge neuroendokrine, imunološke i reproduktivne funkcije (Brannian JD & Hansen KA 2002).

Leptin ima ulogu u adekvatnom funkcioniranju hipotalamičko-hipofizno-ovarijske osi (HHOA), a to se vidi i kod pacijenata s kongenitalnom deficijencijom leptina koji su zbog toga uglavnom infertilni (Farooqi IS et al. 2002). Leptin stimulira sekreciju LH što je utvrđeno korekcijom pulseva LH nakon primjene leptina u žena s HHOA disfunkcijom izazvanom gladovanjem (Chan JL et al. 2006). Također, ima direktnu ulogu u svim stanicama jajnika i čini se da ima fiziološki regulatorni utjecaj na folikulogenezu (Brannian JD & Hansen KA 2002).

Uloga leptina u PCOS-u je dvojben, sa suprotstavljenim stavovima oko njegovog stvarnog sudjelovanja u tom procesu. S obzirom da su koncentracije leptina snažno povezane s tjelesnom težinom, neki znanstvenici smatraju hiperleptinemiju u PCOS-u nusproduktom pretilosti (Mantzoros CS et al. 1997). S druge strane, nalazi koji povezuju razinu leptina s estradiolom, testosteronom i inzulinom (Chakrabarti J 2013) u žena s PCOS-om sugeriraju složeniju ulogu leptina u toj bolesti. Štoviše, leptin je povišen i u nepretilih PCOS pacijentica što također dovodi u pitanje pretilost kao jedini uzrok hiperleptinemije u ovim slučajevima (Yang Z et al. 2011).

Neovisno o podrijetlu, hiperleptinemija direktno utječe na fiziologiju jajnika i to zaustavljanjem razvoja folikula (Brannian JD & Hansen KA 2002). Štoviše, *in vitro* studije pokazuju smanjenje ekspresije kolagenaze u tkivu jajnika nakon izlaganja visokim koncentracijama leptina što bi, naravno, dovelo do poremećaja tijekom ovulacije (Yang Z et al. 2011).

Konačno, stvari se dodatno kompliciraju razvojem leptinske rezistencije, stanjem smanjenog odgovora na neuroendokrine učinke u pogledu smanjenja apetita (Myers MG et al. 2008). Više faktora doprinosi ovom fenomenu, među ostalima i saturacija krvno moždane barijere transporterima leptina, saturacija i smanjenje broja receptora leptina u neuronima koji eksprimiraju kipeptin, stres endoplazmatskog retikuluma u ciljnim neuronima induciran pretilošću, negativna povratna sprega ugrađena u leptinsku signalnu kaskadu koja se aktivira upravo zbog leptinske hiperaktivnosti (Jung CH & Kim MS 2013). U PCOS-u, leptinska rezistencija rezultira ne samo nedovoljnim signaliziranjem kako bi se postigla optimalna

pulzatorna sekrecija LH (Spritzer PM et al. 2001), nego i defektna supresija apetita što, naravno, uvećava pretilost (Lazović G et al. 2007).

4.4. SINDROM POLICISTIČNIH JAJNIKA U NEPRETILIH ŽENA: KLJUČNA DIFERENCIJALNA SVOJSTVA

S obzirom da je pretilost prisutna u otprilike polovici svih slučajeva PCOS-a znanstvenici su uložili značajan trud kako bi objasnili patofiziološki mehanizam bolesti u nepretilih žena. U tom smislu, različiti obrasci fiziologije inzulina su od ključnog značaja za karakterizaciju metaboličkih profila pretilih i nepretilih žena s PCOS-om (Shi YH et al. 2010).

Iako su nepretile žene izložene nižoj inzulinemiji i inzulinskoj rezistenciji (Unluer AN et al. 2013) što je povezano s višom razinom SHBG-a (Silfen ME et al. 2003), hiperinzulinemija je i dalje čest nalaz u ovoj populaciji (Shi YH et al. 2010). Hipersekrecija inzulina je predložena kao vjerojatni podležeći mehanizam u ovom scenariju, a u svjetlu nalaza da je pojačana aktivnost β -stanica (a ne inzulinska rezistencija) predskazivač hiperandrogenemije u žena s PCOS-om (Goodarzi MO et al. 2005). Ovaj intrinzični poremećaj u funkcioniranju β -stanica može biti povezan s izloženošću povišenim razinama androgena *in utero* (Dumesic DA et al. 2007), a što podržavaju i animalni modeli u kojima ovakva vrsta fetalne stimulacije rezultira promijenjenom ekspresijom gena povezanih s funkcioniranjem β -stanica kao i promjenjenim odgovorom u obliku sekrecije inzulina *in vitro*, ali i promjenjenim brojem samih β -stanica (Rae M et al. 2013). Nadalje, iako su postojali relativno snažne korelacije, dokazano je da minisatelitne VNTR varijacije gena za inzulin ne igraju relevantnu ulogu u razvoju PCOS-a (Powell BL et al. 2005).

Drugi element koji doprinosi hiperinzulinemiji u ovom slučaju je povećano opioidno signaliziranje temeljem povišene razine β -endorfina u perifernoj cirkulaciji. Ovi glasnici podržavaju razvoj hiperinzulinemije tako što stimuliraju sekreciju inzulina iz gušterače i inhibiraju njegovu razgradnju u jetri, reguliraju razinu IGFBP-1 u serumu i tako moduliraju bioraspoloživost IGF-1, iako porijeklo povećane razine endogenih opioda nije u potpunosti jasno (Eyvazzadeh AD et al. 2009).

Nepretile pacijentice imaju i povišen LH/FSH omjer što očito ima značajnu ulogu kod ove skupine žena (Morales AJ et al. 1996). U ovom slučaju, čini se da opet endogeni opiodi imaju važnu ulogu, no ovdje unutar središnjeg živčanog sustava, a ne perifernog. Naime, u

fiziološkim uvjetima tijekom kasne folikularne i lutealne faze opaža se pojačano opioidno signaliziranje što dovodi do sporije pulzatorne sekrecije LH (Smith YR et al. 1998). No, u žena s PCOS-om opaženo je smanjeno opioidno signaliziranje što dovodi do povećane senzitivnosti na GnRH, a to dovodi do pojačane sekrecije LH (Eyvazzadeh AD et al. 2009).

Mršave žene s PCOS-om imaju smanjenu senzitivnost na kateholaminima posredovanu lipolizu potkožnog masnog tkiva (Ek I et al. 1997) čime je to tkivo održano. S obzirom da se leptin primarno izlučuje iz potkožnog masnog tkiva to može barem djelomično objasniti hiperleptinemiju u nepretilih žena s PCOS-om.

Shodno tome, dok pretila žene s PCOS-om imaju više razine testosterona od adrenalnih androgena, ova veza je obrnuta u nepretilih žena što sugerira da je adrenalna steroidogeneza jače promijenjena u mršavih pacijentica (Moran C et al. 2012).

Naposljetku, oksidativni stres i blaga inflamacija su dvije značajke podjednako prisutne i u mršavih i u pretilih pacijentica (Dhindsa G et al. 2004). Budući da se geneza ove komponente ne može pripisati tjelesnoj kompoziciji u nepretilih žena s PCOS-om, vodeće premise su genetske prirode s pretpostavkom da je pretjerana ekspresija više proinflammatoryh gena podležeći uzrok ovog fenomena (Chazenbalk G et al. 2012).

4.5. KRONIČNA UPALA: OD INZULINSKE REZISTENCIJE DO POLICISTIČNIH JAJNIKA

Novija istraživanja i dokazi opisuju važnu ulogu određenih proinflammatoryh medijatora u patofiziologiji PCOS-a što postavlja novi fokus u etiološkim razmatranjima PCOS-a koji se sada smatra kroničnim, blagim, inflamatornim poremećajem, neovisnim o pretilosti (Escobar-Morreale HF et al. 2011), iako ga adipozitet, naravno, može pogoršavati (González F 2012). Novije su studije pokazale da žene s PCOS-om (i mršave i pretila) imaju povišenu razinu serumskog TNF-a, CRP-a, cirkulirajućih monocita i limfocita i upalne infiltrate u tkivu jajnika (Xiong YL et al. 2011).

Više mehanizama je predloženo kao objašnjenje ovih značajki. Među njima navedeno je i postojanje proinflammatoryh genotipova, uključujući polimorfizme sekvenci koje kodiraju TNF, TNF receptor, IL-6 i IL-10 (Vural P et al. 2010). Značajno je i da je povećana ekspresija CD11c gena povezana s pojačanom infiltracijom makrofagima u potkožnom i visceralnom

masnom tkivu što dovodi do sniženog izlučivanja adiponektina, a povišenog izlučivanja leptina i TNF-a iz adipocita (Tao T et al. 2012).

Uloga TNF-a je posebna važna u uvjetima inzulinske rezistencije i PCOS-a. Ovaj citokin stimulira steroidogenezu i proliferaciju u teka stanicama kao i atreziju folikula čime pridonosi hiperandrogenemiji, a to je još jedna razina složenosti i samopoticanja PCOS-a (Spaczynski RZ et al. 1999).

Nadalje, hiperglikemija može doprinijeti razvoju inflamacije u PCOS-u. Cirkulirajuće mononuklearne stanice iskorištavaju glukozu kao glavni redoks supstrat, a dio njenih metabolita ulazi u pentoza-fosfatni lanac reakcija čiji je produkt i NADPH (Piotrowski PC et al. 2005). Oksidacijom ove molekule nastaju kisikovi slobodni radikali koji induciraju oksidativni stres s posljedičnom aktivacijom transkripcijskih faktora koji povećavaju ekspresiju proinflamatornih medijatora kao što su TNF i IL-6 (Gambineri A et al. 2002). Stoga, hiperglikemija može rezultirati povećanom produkcijom kisikovih slobodnih radikala. Osim toga, oksidativni stres može inducirati ključne molekule steroidogeneze u teka stanicama kao što su CYP11A1, CYP17A1, 3- β -HSD i StAR potičući hiperandrogenemiju (Duleba AJ & Dokras A 2012.).

Dodatno, hiperleptinemija pojačava svoj učinak regulacijom imunoloških funkcija uključujući produkciju proinflamatornih citokina (kao što su TNF, IL-6 i IL-12), stimulaciju kemotaksije polimorfonukleara i inhibiciju apoptoze limfocita u pretilih i nepretelih žena s PCOS-om (Martin SS et al. 2008).

Pored ovih implikacija u PCOS-u, međusobni odnos između inzulinske rezistencije i kronične upale generira okruženje za razvoj daljnjih kardiometaboličkih poremećaja. Oksidativni stres uzrokovan produkcijom kisikovih slobodnih radikala u imunološkim stanicama igra temeljnu ulogu u genezi i progresiji disfunkcije endotela što dovodi do razvoja arterijske hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti (Hulsmans M & Holvoet P 2010). Štoviše, kronična upala i inzulinska rezistencija su dva osnovna elementa u etiopatogenezi metaboličkog sindroma i šećerne bolesti tip 2 što pak otvara vrata daljnjim komplikacijama za ukupno zdravlje žena s PCOS-om (Moran LJ et al. 2010).

4.6. DIJABETES MELITUS TIP 2 I PCOS

Oštećena tolerancija glukoze i dijabetes nastaju zbog prisutnosti inzulinske rezistencije, u trenutku kada beta stanice gušterače više nisu sposobne kompenzirati inzulinsku rezistenciju (Dunaif A & Finegood DT 1996).

Incidencija oštećene tolerancije glukoze i dijabetesa melitusa tipa 2 (DMT2) značajno je povećan u žena s PCOS. Studija Sveučilišta u Pittsburgu zabilježila je DMT2 u 12.6% žena s PCOS-om (prosječne dobi 42 godine), u usporedbi s 1.4% u zdravih kontrola (Talbot EO et al. 2004). Studije pokazuju da početnom procjenom 2-satnim oralnim testom tolerancije glukoze, 30-40% pacijentica s PCOS-om već ima oštećenu toleranciju glukoze ili DMT2. Veća prevalencija oštećene tolerancije glukoze i DMT2 javlja se u pretilih žena s PCOS-om, pogotovo u onih sa obiteljskom anamnezom DMT2. Oligomenoreja je zamjenski marker za vjerojatan PCOS, te može naznačiti 2 do 2,5 puta veći rizik za razvoj DMT2, naročito ako DMT2 postoji u obiteljskoj anamnezi (Solomon CG et al. 2001). Praćenjem 116000 žena, starosti 25 do 42 godine, kroz 8 godina, bez postojanja liječničke dijagnoze PCOS-a, uočena je 2 do 2,5 puta veća incidencija DMT2 u žena s oligomenorejom (od kojih su neke imale akne i hirsutizam), u usporedbi sa ženama s normalnim menstrualnim ciklusima. Pretilost je još dodatno povećavala incidenciju. Zbog toga što otprilike 80% žena s nepravilnim menstrualnim ciklusima ima PCOS, ovi podaci upućuju da je PCOS vrlo važan rizični čimbenik za DMT2, neovisan o pretilosti, ali pogoršan ukoliko ona postoji (Talbot EO et al. 2004).

Zbog toga što postojanje DMT2 abolira različitu pojavnost koronarne arterijske bolesti među spolovima (Mak KH & Haffner SM 2003) i zbog toga što pacijenti s istovremenim dijabetesom i sindromom inzulinske rezistencije imaju najveću prevalenciju koronarne arterijske bolesti (Alexander CM et al. 2003), žene s PCOS, IR i dijabetesom ne samo da imaju ekstremno visok rizik za koronarnu arterijsku bolest, nego i mikrovaskularna oštećenja kao posljedica nekontroliranog dijabetesa.

Istraživanja su pokazala kako je vrlo važno otkriti oštećenu toleranciju glukoze, zbog toga što intenzivne promjene stila života, sa ili bez farmakološke potpore, mogu spriječiti progresiju u DMT2 i njegove posljedične rizike (Knowler WC et al. 2002). American College of Endocrinology svrstava PCOS kao važan rizični čimbenik za dijabetes i preporučaju skrining za dijabetes, u svih pacijentica s PCOS-om nakon 30. godine.

4.7. DISLIPIDEMIJA I PCOS

Žene s PCOS-om vrlo često imaju aterogene abnormalnosti lipida, koji su odraz postojanja inzulinske rezistencije, jednako kao i posljedica genetike, etniciteta, pretilosti i načina života.

Niske koncentracije HDL-a i visoke koncentracije triglicerida nalaze se i u pretilih, ali jednako tako i u žena normalne tjelesne težine, koje imaju hiperinzulinemiju i PCOS (Mather KJ et al. 2000). Recipročna povezanost trigliceriga i HDL-a snažno je povezana s inzulinskom rezistencijom i čimbenik je koji doprinosi ubrzanoj aterogenezi otkrivenoj u tih pacijenata. Omjer triglicerida i HDL-a veći od 3 učinkovito može predvidjeti inzulinsku rezistenciju (McLaughlin T et al. 2003). Pretilost dodatno pogoršava povišene koncentracije triglicerida u žena s PCOS.

Aterogene modifikacije LDL kolesterola prema manjim i gušćim česticama su dokazane u 31 žene s PCOS-om, čija je prosječna dob bila 26 godina, u usporedbi sa česticama LDL kolesterola kontrolnih ispitanica (Dejager S et al. 2001). Kombinacija sniženih koncentracija HDL, a povišenih koncentracija LDL kolesterola je vrlo često prisutna u žena s PCOS. U jednoj studiji, u kojoj su sudjelovale 153 žene koje su pretile ili imaju povećanu tjelesnu težinu ($BMI > 27 \text{ kg/m}^2$) i 42 žene normalne tjelesne težine, srednje dobi 28 godina i imaju PCOS, uspoređivane su vrijednosti lipida s kontrolnim ispitanicama istog etniciteta i podudaranja u BMI i omjeru struka i bokova. Žene s PCOS-om imale su više vrijednosti LDL nego kontrolne ispitanice, neovisno o pretilosti (Legro RS et al. 2001). Epidemiološka studija koja je uključila 244 žene s PCOS-om pokazala je povišene koncentracije LDL-a i smanjene HDL kolesterola, u žena s PCOS koje su mlađe od 45 godina, u usporedbi sa kontrolnim ispitanicama. U žena starijih od 45 godina nije nađena značajna razlika u koncentracijama lipida između žena s PCOS-om i kontrolnih ispitanica (Talbot E et al. 1995). Ta rana, produžena izloženost hiperlipidemiji značajan je kardiovaskularni rizični čimbenik u žena s PCOS, u usporedbi s njihovim vršnjakinjama koje imaju normalne menstruacije.

4.8. ENDOTELIJALNA DISFUNKCIJA U PCOS-U

Žene s PCOS-om imaju oštećenu funkciju endotela uslijed promjenjene inzulinske regulacije sinteze endotelijalnog dušikova oksida, što dovodi do oštećene, o dušikovom oksidu ovisne, vazodilatacije. Posljedice metaboličke disregulacije u arterijama dovode do

smanjene vaskularne popustljivosti velikih krvnih žila kao i do smanjene vazodilatacije. Abnormalan vazodilatatorni odgovor korelira s dugoročnim rizikom razvoja kardiovaskularnih bolesti (Paradisi G et al. 2001). Smanjene promjene u vaskularnoj popustljivosti kao odgovor na inzulin u brahijalnim arterijama, sugerirajući poremećenu aktivnost inzulina, pokazane su studijama na brahijalnim arterijama u mladih žena s PCOS-om (prosječne dobi 26 godina), u usporedbi sa zdravim kontrolama. Ovaj nalaz povezuje inzulinsku rezistenciju u tkivu krvnih žila sa disfunkcijom endotela, smanjenom popustljivosti arterija, te mogućim kasnijim razvojem kardiovaskularnih bolesti u pacijentica s PCOS-om (Kelly CJ et al. 2002).

Povišene koncentracije endotelina 1, pokazatelja vaskulopatije u pacijenata s inzulinskom rezistencijom, zabilježene su u pacijentica s PCOS-om (Diamanti-Kandarakis E et al. 2001). Koncentracije plazmatskog endotelina 1 povišene su 5 puta u pretilih i nepretilih žena s PCOS-om, u odnosu na zdrave ispitanice. Te povišene koncentracije endotelina 1 mogu biti rani znak abnormalne vaskularne reaktivnosti, inducirane tim vazokonstriktijskim polipeptidom. Svakodnevna primjena 1700 mg metformina, tijekom 6 mjeseci, smanjuje koncentracije endotelina 1 i testosterona, što upućuje na to da inzulinska rezistencija i hiperandrogenemija potencijalno doprinose ozljedi endotela (Diamanti-Kandarakis E et al. 2001).

4.9. HIPERTENZIJA I PCOS

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, arterijska hipertenzija je definirana kao povećanje sistoličkog krvnog tlaka iznad 140 i dijastoličkog krvnog tlaka iznad 90 mmHg. Studija provedena u Brazilu 2009. godine povrdila je povezanost između hipertenzije i PCOS-a otkrivši dvostruko povećanu prevalenciju AH među ženama s PCOS-om u odnosu na kontrolnu grupu (Martins Wde P et al. 2009). Inzulinska rezistencija i hiperinzulinemija mogu objasniti patogenezu AH u PCOS-u: uzrokuju hipertrofiju vaskularnih glatko-mišićnih stanica, interferiraju s mehanizmom vazodilatacije ovisne o endotelu, aktiviraju renin-angiotenzin-aldosteronski sustav i uzrokuju retenciju natrija.

Chen i Yang u svom znanstvenom radu su dokazali da visoka razina testosterona (indeks slobodnog testosterona iznad 19%) povećava rizik od povišenog sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka (OR: 3.817, $p = 0.029$) čak i nakon prilagođavanja po dobi, indeksu

tjelesne mase i ostalim antropometrijskim, hormonalnim i metaboličkim varijablama (Chen MJ et al. 2007).

Slično su pokazale i druge studije. Naime, kako pacijentice s PCOS-om stare, imaju veću incidenciju hipertenzije, nego što to imaju zdrave kontrole (Wild S et al. 2000). 24 satnim monitoriranjem krvnog tlaka, žene s PCOS-om imale su više dnevne sistoličke vrijednosti krvnog tlaka, pa čak i nakon reguliranja BMI-a, inzulinske osjetljivosti i distribucije masnog tkiva, u usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicama (Holte J et al. 1996).

Zanimljivu povezanost PCOS-a i obrasca krvnog tlaka koji ne pada otkrili su znanstvenici iz Japana (Higashi Y et al. 2002). Po tom istraživanju, sniženje sistoličkog krvnog tlaka tijekom noći za 10% i više značio je obrazac krvnog tlaka koji pada, dok je sniženje sistoličkog krvnog tlaka za manje od 10% značio obrazac krvnog tlaka koji ne pada. Obrazac tlaka koji ne pada je prevalentniji u grupi pacijentica oboljelih od PCOS-a u usporedbi s kontrolnom grupom (43.4% kod PCOS grupe i 3.9 % u kontrolnoj grupi). Uzrok tome vjerojatno je oštećenje endotela, oksidativni stres, hipertrofija lijevog ventrikula i bubrežna disfunkcija (Lind L et al. 1995). Štoviše, iako su opseg struka i inzulinska rezistencija po tom istraživanju snažno povezani s obrascem tlaka koji ne pada, to nije dokazano za lipidni profil i BMI. Tako je otkriveno da je obrazac tlaka koji ne pada prevalentan čak i u žena s PCOS-om koje su mlade i nepretile.

Neka istraživanja razmatrala su i moguće lijekove za liječenje hipertenzije povezane s PCOS-om. Agarwal i ostali davali su metformin grupi mladih žena oboljelih od PCOS-a nakon randomizirane podjele na grupu koja prima lijek i placebo grupu. Nakon 12 tjedana liječenja, 8 tjedana ispiranja od lijeka i na kraju zamjene tretmana između dviju grupa, arterijski tlak u žena koje su primale metformin snizio se na normalne vrijednosti perifernog i centralnog sistoličkog i dijastoličkog tlaka. Time je pokazana uska povezanost između inzulinske rezistencije i arterijske hipertenzije kod PCOS pacijentica (Agarwal N et al. 2010).

4.10. HOMOCISTEIN I PCOS

Povišenje razine homocisteina u plazmi je štetan metabolički efekt hiperinzulinemije koja je uz inzulinsku rezistenciju jedna od glavnih karakteristika PCOS-a. Razina inzulina u plazmi utječe na metabolizam homocisteina utječući na glomerularnu filtraciju ili na aktivnost

enzima važnih u metabolizmu homocisteina (De Pergola G et al. 2001). Poznato je da je razina homocisteina u plazmi neovisni faktor rizika za kardiovaskularne bolesti, a Schachter i ostali su dokazali da su inzulinska rezistencija i hiperinzulinemija u pacijentica s PCOS-om povezani s povišenom razinom homocisteina u plazmi neovisno o tjelesnoj težini (Schachter M et al. 2003).

Povišena razina homocisteina inducira oštećenja stanica endotela, proliferaciju mišićnih stanica, povećava aktivnost inflamatornih citokina i aterogenezu, a inducira i vulnerabilnost postojećih aterosklerotskih plakova. Značajno je i da se razina homocisteina u žena s PCOS-om smanjuje nakon tri mjeseca liječenja folnom kiselinom (Forges T et al. 2007).

Primjena lijekova za liječenje inzulinske rezistencije, kao što je metformin, povećava razinu serumskog homocisteina u PCOS pacijentica sa šećernom bolesti tip 2, usprkos smanjenu inzulinske rezistencije. Taj efekt se može objasniti deplecijom folata pa se stoga može i prevenirati uzimanjem folata kao dodatka prehrani što bi reduciralo kardiovaskularni rizik ovih pacijentica (Palomba S et al. 2010).

Postojeći podatci pokazuju da su cerebrovaskularne i koronarne bolesti srca češće kod postmenopauzalnih žena s PCOS-om. Perzistirajuće visoke razine androgena kroz menopauzu, pretilost i šećerna bolest su glavni mehanizmi zaslužni za taj rizik (Lambrinoudaki I 2011). No, nakon menopauze i bazalna razina homocisteina progresivno raste i to može barem djelomično objasniti kardiovaskularni rizik ovih pacijentica.

Asimetrični dimetilarginin (ADMA) se smatra markerom disfunkcije endotela. Koncentracija u plazmi ovog organskog spoja je signifikantno povišena u žena s PCOS-om (Mohamadin AM et al. 2010). Mogući mehanizam odgovoran za to povišenje koncentracije u hiperhomocisteinemiji uključuje smanjenu bubrežnu ekskreciju i smanjenu aktivnost hidrolaze koja metabolizira ADMA. Stoga, očito je da postoji korelacija između bioraspoloživosti dušikovog oksida, hiperhomocisteinemije, kronične upale, bubrežne insuficijencije i hiperandrogenemije u patogenezi kardiovaskularnih bolesti kod žena s PCOS-om.

5. ZAKLJUČAK

Sindrom policističnih jajnika je najčešći endokrinološki poremećaj u žena, povezan s neplodnošću, te kratkoročnim i dugoročnim metaboličkim komplikacijama. Ta kronična bolest, koja se ispoljava tijekom životnog vijeka, važni je zdravstveni, ali i ekonomski problem.

Sindrom karakteriziraju poremećaji menstruacijskog ciklusa, hiperandrogenizam i policistični izgled jajnika. Patofiziološki, razvoju PCOS-a doprinose i hiperandrogenizam i inzulinska rezistencija. Inzulinska rezistencija se javlja u većine bolesnica, pogotovo u onih koje su pretile, i te žene imaju povišeni rizik razvoja metaboličkog sindroma, predijabetesa i dijabetesa. Liječenje je potrebno usmjeriti na podršku, edukaciju i isticanje važnosti zdravog načina života, uz ciljano farmakološko liječenje ukoliko je to potrebno. U velike većine pacijentica promjena načina života dovodi do poboljšanja značajki PCOS-a i time prevenira dugoročne komplikacije do kojih može doći. Mali, dostizni ciljevi gubitka tjelesne težine od 5% dovode do značajnog kliničkog poboljšanja. Razmatranje hiperandrogenizma je klinički vrlo važno, te je praćenje i liječenje dugoročnih metaboličkih komplikacija, kao što su dislipidemija, oštećena tolerancija glukoze, dijabetes i kardiovaskularni rizični čimbenici, od ključnog značenja.

Daljnijim istraživanjima potrebno je razjasniti zamršenost patofiziologije PCOS-a, pravu povezanost inzulinske rezistencije, hiperinzulinemije i hiperandrogenemije, jednako kao i važne hormonalne poremećaje, osobito promjene metabolizma steroidnih hormona, hiperleptinemiju i leptinsku rezistenciju. To bi omogućilo formuliranje poboljšanog pristupa pretilosti i inzulinskoj rezistenciji, kao terapijskog cilja u žena s PCOS-om, kako bi im se poboljšala kvaliteta života, a pogotovo problemi neplodnosti, koji su često glavni interes ove patologije.

6. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici prof. dr. sc. Marini Šprem-Goldštajn na pomoći, utrošenom vremenu, potpori i stručnom vođenju pri pisanju ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se Branki Crljenko, profesorici hrvatskog jezika na lektoriranju ovog diplomskog rada.

Naposljetku, zahvaljujem se Krešimiru Crljenku, svojim roditeljima i cijeloj obitelji na razumijevanju i bezrezervnoj podršci za vrijeme trajanja cijelog studija.

7. LITERATURA:

1. Agarwal N, Rice SP, Bolusani H, Luzio SD, Dunseath G, Ludgate M, et al. (2010) Metformin reduces arterial stiffness and improves endothelial function in young women with polycystic ovary syndrome: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 95(2):722–30
2. Alesci S, Koch CA, Bornstein SR, Pacak K (2001) Adrenal androgens regulation and adrenopause. *Endocrine Regulations.* 35(2):95–100
3. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM (2003) (Third National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES III], National Cholesterol Education Program [NCEP]). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes.* 52:1210-1214
4. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE (2005) Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 90(4):1929–1935
5. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D (1994) Clinical review 56. Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab.* 78:810–815
6. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO (2004) The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 89:2745–2749
7. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. (2009) The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 91:456–88
8. Banaszewska B, Spaczyński RZ, Pelesz M, Pawelczyk L (2003) "Incidence of elevated LH/FSH ratio in polycystic ovary syndrome women with normo- and hyperinsulinemia". *Rocz. Akad. Med. Białymst.* 48: 131–4
9. Barkley GS (2008) Factors influencing health behaviors in the National Health and Nutritional Examination Survey, III (NHANES III). *Soc Work Health Care* 46:57–79
10. Barthelmess EK, Naz RK (2014) Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective. *Front Biosci (Elite Ed)* 6: 104–119
11. Betts T, Yarrow H, Dutton N, Greenhill L, Rolfe T (2003) A study of anticonvulsant medication on ovarian function in a group of women with epilepsy who have only

ever taken one anticonvulsant compared with a group of women without epilepsy.
Seizure 12:323–329

12. Blethen SL, Chasalow FI (1989) Overnight dexamethasone suppression test: normal responses and the diagnosis of Cushing's syndrome. *Steroids*. 54:185–193
13. Boden G (2011) Obesity, insulin resistance and free fatty acids. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 18(2):139–143
14. Book C, Dunaif A (1999) Selective insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 84(9):3110–3116
15. Brannian JD, Hansen KA (2002) Leptin and ovarian folliculogenesis: implications for ovulation induction and ART outcomes. *Seminars in Reproductive Medicine*. 20(2):103–112.
16. Brassard M, AinMelk Y, Baillargeon JP (2008) Basic infertility including polycystic ovary syndrome. *Med Clin North Am*. 92:1163–1192
17. Bremer AA, Miller WL (2008) The serine phosphorylation hypothesis of polycystic ovary syndrome: a unifying mechanism for hyperandrogenemia and insulin resistance. *Fertility and Sterility*. 89(5):1039–1048
18. Buggs C, Rosenfield RL (2005) Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 34:677–705
19. Cassina M, Donà M, Di Gianantonio E, Litta P, Clementi M (2014) "First-trimester exposure to metformin and risk of birth defects: a systematic review and meta-analysis". *Hum. Reprod. Update* 20 (5): 656
20. Chakrabarti J (2013) Serum leptin level in women with polycystic ovary syndrome: correlation with adiposity, insulin, and circulating testosterone. *Annals of Medical and Health Sciences Research*. 3(2):191–196
21. Chan JL, Matarese G, Shetty GK, et al. (2006) Differential regulation of metabolic, neuroendocrine, and immune function by leptin in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 103(22):8481–8486
22. Chazenbalk G, Chen YH, Heneidi S, et al. (2012) Abnormal expression of genes involved in inflammation, lipid metabolism, and Wnt signaling in the adipose tissue of polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 97(5):E765–E770
23. Chen MJ, Yang WS, Yang JH, Chen CL, Ho HN, Yang YS (2007) Relationship between androgen levels and blood pressure in young women with polycystic ovary

- syndrome. *Hypertension*. 49(6):1442–7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.083972
24. Chen ZJ, Zhao H, He L, et al. (2011) Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3. *Nat Genet*. 43:55–59
 25. Crave JC, Lejeune H, Brebant C, Baret C, Pugeat M (1995) Differential effects of insulin and insulin-like growth factor I on the production of plasma steroid-binding globulins by human hepatoblastoma-derived (Hep G2) cells. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 80(4):1283–1289
 26. Dardeno TA, Chou SH, Moon H, Chamberland JP, Fiorenza CG, Mantzoros CS (2010) Leptin in human physiology and therapeutics. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 31(3):377–393
 27. De Pergola G (2000) The adipose tissue metabolism: role of testosterone and dehydroepiandrosterone. *International Journal of Obesity*. 24(supplement 2):S59–S63
 28. De Pergola G, Pannacciulli N, Zamboni M, Minenna A, Brocco G, Sciaraffia M, et al. (2001) Homocysteine plasma levels are independently associated with insulin resistance in normal weight, overweight and obese pre-menopausal women. *Diabetes Nutr Metab*. 14(5):253–8
 29. Dejager S, Pichard C, Giral P, et al. (2001) Smaller LDL particle size in women with polycystic ovary syndrome compared to controls. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 54:455–462
 30. Deplewski D, Rosenfield RL (2000) Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev*. 21:363
 31. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ et al. (2013) "Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society". *Hum. Reprod. Update* 20 (3): 334
 32. Dhindsa G, Bhatia R, Dhindsa M, Bhatia V. (2004) Insulin resistance, insulin sensitization and inflammation in polycystic ovarian syndrome. *Journal of Postgraduate Medicine*. 50(2):140–144
 33. Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Tsianateli T, Bergiele A (1998) Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 138:269–274

34. Diamanti-Kanarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, Zapanti ED, Bartzis MI (1999) A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 84:4006–4011
35. Diamanti-Kandarakis E, Spina G, Kouli C, Migdalis I (2001) Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 86:4666-4673
36. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Korkolopoulou P, et al. (2007) Accumulation of dietary glycotoxins in the reproductive system of normal female rats. *Journal of Molecular Medicine.* 85(12):1413–1420
37. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A (2012) Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev* 33(6):981–1030
38. Dierickx CC (2002) Hair removal by lasers and intense pulsed light sources. *Dermatol Clin.* 20:135
39. Duleba AJ, Dokras A (2012) Is PCOS an inflammatory process? *Fertility and Sterility.* 97(1):7–12
40. Dumesic DA, Abbott DH, Padmanabhan V (2007) Polycystic ovary syndrome and its developmental origins. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* 8(2):127–141
41. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z (1995) Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Investigation.* 96(2):801–810
42. Dunaif A, Finegood DT (1996) Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 81:942- 947
43. Dunaif A, Wu X, Lee A, Diamanti-Kandarakis E (2001) Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS) *The American Journal of Physiology—Endocrinology and Metabolism.* 281(2):E392–E399
44. Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL, Arora TK, Burt CM, Evans WS, Marshall JC (2000) Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of

- the gonadotropin- releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 85:4047–4052
45. Edmunds SE, Stubbs AP, Santos AA, Wilkinson ML (1990) Estrogen and androgen regulation of sex hormone binding globulin secretion by a human liver cell line. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 37:733–739
 46. Ek I, Arner P, Bergqvist A, Carlström K, Wahrenberg H (1997) Impaired adipocyte lipolysis in nonobese women with the polycystic ovary syndrome: a possible link to insulin resistance? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 82(4):1147–1153
 47. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, González F (2011) Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertility and Sterility.* 95(3):1048.e2–1058.e2
 48. Eyvazzadeh AD, Pennington KP, Pop-Busui R, Sowers M, Zubieta J, Smith YR (2009) The role of the endogenous opioid system in polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility.* 92(1):1–12
 49. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, et al. (2002) Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *Journal of Clinical Investigation.* 110(8):1093–1103
 50. Feig DS, Moses RG (2011) "Metformin Therapy During Pregnancy Good for the goose and good for the gosling too?". *Diabetes Care* 34 (10): 2329–2330
 51. Flier JS, Moller DE, Moses AC, et al. (1993) Insulin-mediated pseudoacromegaly: clinical and biochemical characterization of a syndrome of selective insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 76:1533
 52. Forges T, Monnier-Barbarino P, Alberto JM, Gueant-Rodriguez RM, Daval JL, Gueant JL (2007) Impact of folate and homocysteine metabolism on human reproductive health. *Hum Reprod Update.* 13(3):225–38
 53. Franks S, Gilling-Smith C, Watson H, Willis D (1999) Insulin action in the normal and polycystic ovary. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 28:361–378
 54. Fröjdö S, Vidal H, Pirola L (2009) Alterations of insulin signaling in type 2 diabetes: a review of the current evidence from humans. *Biochimica et Biophysica Acta.* 1792(2):83–92

55. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R (2002) Obesity and the polycystic ovary syndrome. *International Journal of Obesity* 26(7):883–896
56. Giallauria F, Palomba S, Vigorito C, et al. (2009) Androgens in polycystic ovary syndrome: the role of exercise and diet. *Seminars in Reproductive Medicine*. 27(4):306–315
57. Gilling-Smith C, Story H, Rogers V, Franks S (1997) Evidence for a primary abnormality of thecal cell steroidogenesis in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 47:93–99
58. González F. (2012) Inflammation in polycystic ovary syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. *Steroids*. 77(4):300–305
59. Goodarzi MO, Erickson S, Port SC, Jennrich RI, Korenman SG (2005) β -cell function: a key pathological determinant in polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 90(1):310–315
60. Harwood K, Vuguin P, DiMartino-Nardi J (2007) Current Approaches to the Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Youth. *Horm Res*. 68(5): 209–217
61. Herzog AG (2006) Menstrual disorders in women with epilepsy. *Neurology* 66(6 Suppl 3):S23–S28
62. Higashi Y, Nakagawa K, Kimura M, Noma K, Hara K, Sasaki S, et al. (2002) Circadian variation of blood pressure and endothelial function in patients with essential hypertension: a comparison of dippers and non-dippers. *J Am Coll Cardiol*. 40(11):2039–43. doi: 10.1016/S0735-1097(02)02535-4
63. Hoeger KM, Kochman L, Wixom N, Craig K, Miller RK, Guzick DS (2004) A randomized, 48-week, placebo-controlled trial of intensive lifestyle modification and/or metformin therapy in overweight women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Fertil Steril*. 82:421–429
64. Holte J, Gennarelli G, Berne C, Bergh T, Lithell H (1996) Elevated ambulatory day-time blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: a sign of a pre-hypertensive state? *Hum Reprod*. 11:23-28
65. Hulsmans M, Holvoet P (2010) The vicious circle between oxidative stress and inflammation in atherosclerosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 14(1-2):70–78

66. Isojarvi JI, Rattya J, Myllyla W, et al. (1998) Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol.* 43(4):446–451
67. Jamnongjit M, Hammes SR(2006) Ovarian steroids: the good, the bad, and the signals that raise them. *Cell Cycle.* 5(11):1178–1183
68. Jung CH, Kim MS (2013) Molecular mechanisms of central leptin resistance in obesity. *Archives of Pharmacal Research.* 36(2):201–207
69. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM (2006) Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature.* 444(7121):840–846
70. Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Piperi C, et al. (2012) Reduced ovarian glyoxalase-I activity by dietary glycotoxins and androgen excess: a causative link to polycystic ovarian syndrome. *Molecular Medicine.* 18:1183–1189
71. Kelly CJ, Speirs A, Gould GW, Petrie JR, Lyall H, Connell JM (2002) Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 87:742-746
72. Kim HH, DiVall SA, Deneau RM, Wolfe A (2005) Insulin regulation of GnRH gene expression through MAP kinase signaling pathways. *Molecular and Cellular Endocrinology* 242(1-2):42–49
73. Kim SS, Rosenfield RL (2000) Hyperhidrosis as the only manifestation of hyperandrogenism in an adolescent girl [letter] *Arch Dermatol.* 136:430
74. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR (2002) Metformin: an update. *Ann Intern Med.* 137:25
75. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al (2002)(Diabetes Prevention Program Research Group). Reduction in incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 346:393- 403
76. Kumarapeli V, Seneviratne Rde A, Wijeyaratne CN, Yapa RM, Dodampahala SH (2008) A simple screening approach for assessing community prevalence and phenotype of polycystic ovary syndrome in a semi-urban population in Sri Lanka. *Am J Epidemiol.* 168(3):321–328
77. Lambrinoudaki I. (2011) Cardiovascular risk in postmenopausal women with the polycystic ovary syndrome. *Maturitas.* 68(1):13–6
78. Lazovic G, Radivojevic U, Milicevic S, Spremovic S (2007) Influence of adiposity on leptin, LH and androgen levels in lean, overweight and obese PCOS patients. *International Journal of Fertility and Women's Medicine.* 52(2-3):82–88

79. Leeman L, Acharya U (2009) "The use of metformin in the management of polycystic ovary syndrome and associated anovulatory infertility: the current evidence". *J Obstet Gynaecol* 29 (6): 467
80. Legro RS, Kuneselman AR, Dodson WC, Dunaif A (1999) Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab.* 84:165–169
81. Legro RS, Kuneselman AR, Dunaif A (2001) Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med.* 111:607-613
82. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK (2013) Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 98:4565–92
83. Lind L, Andersson PE, Andren B, Hanni A, Lithell HO (1995) Left ventricular hypertrophy in hypertension is associated with the insulin resistance metabolic syndrome. *J Hypertens.* 13(4):433–8
84. Lord JM, Flight IH, Norman RJ (2003) Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 3:CD003053
85. Loukovaara M, Carson M, Adlercreutz H (1995) Regulation of production and secretion of sex hormone-binding globulin in HepG2 cell cultures by hormones and growth factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 80:160–164
86. Mak KH, Haffner SM (2003) Diabetes abolishes the gender gap in coronary heart disease. *Eur Heart J.* 24:1385-1386
87. Mansfield R, Galea R, Brincat M, et al. (2003) Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril.* 79:956
88. Mantzoros CS, Dunaif A, Flier JS (1997) Leptin concentrations in the polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 82(6):1687–1691
89. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ (2010) The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 25(2):544–551

90. Martin SS, Qasim A, Reilly MP (2008) Leptin resistance. A possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 52(15):1201–1210
91. Martins WdP, Soares GM, Vieira CS, Reis RMd, Sá MFSd, Ferriani RA. (2009) Insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome modifies the cardiovascular risk factors. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 31:111–6
92. Martorell R, Khan LK, Hughes ML, Grummer-Strawn LM (2000) Obesity in women from developing countries. *Eur J Clin Nutr*. 54:247–252
93. Mather KJ, Kwan F, Corenblum B. (2000) Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertil Steril*. 73:150-156
94. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G (2003) Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med*.139:802-809
95. McNatty KP, Makris A, DeGrazia C, Osatha-nondh R, Ryan KJ (1979) The production of progesterone, androgens, and estrogens by granulosa cells, thecal tissue, and stromal tissue from human ovaries in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 49:687–699
96. Méndez E, Montserrat N, Planas JV (2005) Modulation of the steroidogenic activity of luteinizing hormone by insulin and insulin-like growth factor-I through interaction with the cAMP-dependent protein kinase signaling pathway in the trout ovary. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 229(1-2):49–56
97. Mohamadin AM, Habib FA, Al-Saggaf AA (2010) Cardiovascular disease markers in women with polycystic ovary syndrome with emphasis on asymmetric dimethylarginine and homocysteine. *Ann Saudi Med*. 2010;30(4):278–83
98. Morales AJ, Laughlin GA, Bützow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SSC (1996) Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 81(8):2854–2864
99. Moran C, Arriaga M, Rodriguez G, Moran S (2012) Obesity differentially affects phenotypes of polycystic ovary syndrome. *International Journal of Endocrinology*. 2012:7 pages.317241

100. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ (2010) Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 16(4):347–363
101. Moran LJ, Ko H, Misso M, Marsh K, Noakes M, Talbot M et al. (2013) "Dietary composition in the treatment of polycystic ovary syndrome: a systematic review to inform evidence-based guidelines". *Hum. Reprod. Update* 19 (5): 432
102. Mortensen M, Rosenfield RL, Littlejohn C (2006) Functional significance of polycystic-size ovaries in health adolescents. *J. Clin Endocrinol Metab* 91(10):3768-90
103. Mounier C, Dumas V, Posner BI (2006) Regulation of hepatic insulin-like growth factor-binding protein-1 gene expression by insulin: central role for mammalian target of rapamycin independent of forkhead box O proteins. *Endocrinology*. 147(5):2383–2391
104. Mukherjee S, Maitra A (2010) Molecular & genetic factors contributing to insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Indian Journal of Medical Research*. 131(6):743–760
105. Myers MG, Cowley MA, Münzberg H (2008) Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annual Review of Physiology*. 70:537–556
106. Nestler JE (1998) Inositolphosphoglycans (IPGs) as mediators of insulin's steroidogenic actions. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 9(2–4):197–204
107. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F(1998) Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 83(6):2001–2005
108. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R (1998) "Effects of Metformin on Spontaneous and Clomiphene-Induced Ovulation in the Polycystic Ovary Syndrome". *New England Journal of Medicine* 338 (26): 1876–1880
109. Palomba S, Falbo A, Batissta L et al. (2010) Laparoscopic ovarian diathermy vs clomiphene citrate plus metformin as second-line strategy for infertile anovulatory patients with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 21(1)

110. Palomba S, Falbo A, Giallauria F, Russo T, Tolino A, Zullo F, et al. (2010) Effects of metformin with or without supplementation with folate on homocysteine levels and vascular endothelium of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*. 33(2):246–51
111. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, et al. (2001) Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation*. 103:1410-1415
112. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB (2003) The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Int Med*. 163:427–436
113. Pasquali R, Casimirri F (1993) The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in premenopausal women. *Clinical Endocrinology*. 39(1):1–16
114. Pasquali R, Vicennati V (2000) The abdominal obesity phenotype and insulin resistance are associated with abnormalities of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *Hormone and Metabolic Research*. 32(11-12):521–525
115. Pasquali R, Pelusi C (2003) Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update* 9(4):359-72
116. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U(2006) The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 113(10):1148–1159
117. Pauli JM, Raja-Khan N, Wu X, Legro RS (2011) Current perspectives of insulin resistance and polycystic ovary syndrome. *Diabetic Medicine* 28(12):1445–1454
118. Piotrowski PC, Rzepczynska IJ, Kwintkiewicz J, Duleba AJ (2005) Oxidative stress induces expression of CYP11A, CYP17, STAR and 3bHSD in rat theca-interstitial cells. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 12(2, supplement, article 319A)
119. Powell BL, Haddad L, Bennett A, et al. (2005) Analysis of multiple data sets reveals no association between the insulin gene variable number tandem repeat element and polycystic ovary syndrome or related traits. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 90(5):2988–2993

120. Qiao J, Feng HL (2010) "Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence". *Hum. Reprod. Update* 17 (1): 17–33
121. Rae M, Grace C, Hogg K, et al. (2013) The pancreas is altered by in utero androgen exposure: implications for clinical conditions such as polycystic ovary syndrome (PCOS) *PLoS ONE*. 8(2):e56263
122. Reaven G (2008) Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: the linchpin between obesity and cardiovascular disease. *Official Journal of the Chair on Cardiometabolic Risk*. 1(2):3–10
123. Reaven GM (2011) Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. *Medical Clinics of North America*. 95(5):875–892
124. Rice S, Christoforidis N, Gadd C, et al. (2005) Impaired insulin-dependent glucose metabolism in granulosa-lutein cells from anovulatory women with polycystic ovaries. *Human Reproduction*. 20(2):373–381
125. Robinson S, Rodin DA, Deacon A, Wheeler MJ, Clayton RN (1992) "Which hormone tests for the diagnosis of polycystic ovary syndrome?". *Br J Obstet Gynaecol* 99 (3): 232–8
126. Rojas J, Chávez M, Olivar L, Rojas M, Morillo J, Mejías J, Calvo M, Bermúdez V (2014) Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Resistance, and Obesity: Navigating the Pathophysiologic Labyrinth. *Int J Reprod Med*. 2014: 719050
127. Rosenfield RL (1999) Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 28:265–293
128. Rosenfield RL (2007) Clinical review: identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 92(3):787–796
129. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group (2004) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 81:19–25
130. Salmi DJ, Zisser HC, Jovanovic L (2004) Screening for and treatment of polycystic ovary syndrome in teenagers. *Exp Biol Med (Maywood)* 229:369–377
131. Schachter M, Raziel A, Friedler S, Strassburger D, Bern O, Ron-El R (2003) Insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome is associated with elevated plasma homocysteine. *Hum Reprod*. 18(4):721–7

132. Selva DM, Hogeveen KN, Innis SM, Hammond GL (2007) Monosaccharide-induced lipogenesis regulates the human hepatic sex hormone-binding globulin gene. *Journal of Clinical Investigation*. 117(12):3979–3987
133. Sharquie KE, Al-Bayatti AA, Al-Ajeel AI, Al-Bahar AJ, Al-Nuaimy AA (2007) "Free testosterone, luteinizing hormone/follicle stimulating hormone ratio and pelvic sonography in relation to skin manifestations in patients with polycystic ovary syndrome". *Saudi Med J* 28 (7): 1039–43
134. Shi YH, Zhao DN, Zhao JL, et al. (2010) Characteristics of glucose metabolism in non-obese and obese women with polycystic ovarian syndrome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 45(8):575–577
135. Silfen ME, Denburg MR, Manibo AM, et al.(2003) Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 88(10):4682–4688
136. Simpson ER (2004) Aromatase: biologic relevance of tissue-specific expression. *Seminars in Reproductive Medicine*. 22(1):11–23
137. Sirmans SM, Pate KA (2014) Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol*. 6: 1–13
138. Smith YR, Zubieta J, del Carmen MG, et al. (1998) Brain opioid receptor measurements by positron emission tomography in normal cycling women: relationship to luteinizing hormone pulsatility and gonadal steroid hormones. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 83(12):4498–4505
139. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, et al.(2001) Long or highly irregular menstrual cycles as a marker for risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 286:2421-2426
140. Spaczynski RZ, Arici A, Duleba AJ (1999) Tumor necrosis factor- α stimulates proliferation of rat ovarian theca-interstitial cells. *Biology of Reproduction*. 61(4):993–998
141. Spritzer PM, Poy M, Wiltgen D, Mylius LS, Capp E (2001) Leptin concentrations in hirsute women with polycystic ovary syndrome or idiopathic hirsutism: influence on LH and relationship with hormonal, metabolic, and anthropometric measurements. *Human Reproduction*. 16(7):1340–1346
142. Stein IF, Leventhal ML (1935) Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 29:181–191

143. Stocco C (2012) Tissue physiology and pathology of aromatase. *Steroids*. 77(1-2):27–35
144. Talbott E, Guzick D, Clerici A, et al. (1995) Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 15:821-826
145. Talbott EO, Zborowski JV, Boudreaux MY (2004) Do women with polycystic ovary syndrome have an increased risk of cardiovascular disease? Review of the evidence. *Minerva Ginecol*. 56:27-39
146. Tao T, Li S, Zhao A, Zhang Y, Liu W(2012) Expression of the CD11c gene in subcutaneous adipose tissue is associated with cytokine level and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*. 167(5):705–713
147. Teede H, Deeks A, Moran L (2010) Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med*. 8:41
148. Unluer AN, Findik RB, Sevinc N, Karakaya J (2013) Comparison of HbA1c levels in obese and non-obese polycystic ovarian patients. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*. 40(1):148–150
149. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI (2006) Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab*. 91(6):2100–2104
150. Vural P, Değirmencioğlu S, Saral NY, Akgül C (2010) Tumor necrosis factor α (-308), interleukin-6 (-174) and interleukin-10 (-1082) gene polymorphisms in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 150(1):61–65
151. Wallace IR, McKinley MC, Bell PM, Hunter SJ(2013) Sex hormone binding globulin and insulin resistance. *Clinical Endocrinology*. 78(3):321–329
152. Wild RA (2002) Long-term health consequences of PCOS. *Human Reproduction Update*. 8(3):231–241
153. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. (2010) Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 95:2038–49

154. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H (2000) Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 52:595-600
155. Willis D, Franks S (1995) Insulin action in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries is mediated by the insulin receptor and not the type-I insulin-like growth factor receptor. *J Clin Endocrinol Metab*. 80:3788–3790
156. Xiong YL, Liang XY, Yang X, Li Y, Wei LN (2011) Low-grade chronic inflammation in the peripheral blood and ovaries of women with polycystic ovarian syndrome. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. 159(1):148–150
157. Yang Z, Kong B, Mosser DM, Zhang X (2011) TLRs, macrophages, and NK cells: our understandings of their functions in uterus and ovary. *International Immunopharmacology*. 11(10):1442–1450
158. Zawadzki J, Dunaif A (1992) Diagnostic Criteria for Polycystic Ovary Syndrome: towards a Rational Approach. In: Dunaif A, Givens J, Haseltine F, Merriam G, editors. *Polycystic Ovary Syndrome*. Blackwell Scientific Publications; Cambridge p. 377
159. Zhang G, Garmey JC, Veldhuis JD (2000) Interactive stimulation by luteinizing hormone and insulin of the steroidogenic acute regulatory (StAR) protein and 17 α -hydroxylase/17, 20-lyase (CYP17) genes in porcine theca cells. *Endocrinology*. 141(8):2735–2742

8. ŽIVOTOPIS:

Rođena sam 30. lipnja 1989. godine u Zagrebu. Osnovnoškolsko obrazovanje stekla sam u Osnovnoj školi Martijanec. Maturirala sam 2008. godine pri općoj gimnaziji Prve gimnazije Varaždin. Studij medicine pri Medicinskom fakultetu u Zagrebu upisujem 2008. godine.

Sudjelovala sam u projektu HIBRID - Hiperglikemija u Intenzivnih Bolesnika i Rizik za Dijabetes pod mentorstvom doc. dr. sc. Ivana Gornika.

Aktivno se služim engleskim jezikom. Područja interesa su mi pedijatrija i ginekologija.